

COMPUESTOS DE PIRIDONA Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS Y APLICACIÓN

CAMPO TÉCNICO

5 La presente divulgación pertenece al campo técnico de fármacos químicos, y se refiere a un compuesto de piridona, o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y método de preparación del mismo y aplicación del mismo. Actúa como inhibidor de PCSK9. Asimismo, se refiere a un método de uso del mismo para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones específicas.

10 ANTECEDENTES

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), también conocida como convertasa 1 regulada por apoptosis neuronal (NARC-1), es una convertasa de prohormona-proproteína que pertenece a la familia de las subtilisinas (S8) de las serina proteasas. Se expresa en células con capacidades de proliferación y diferenciación, que
15 comprenden hepatocitos, células intersticiales renales, células epiteliales ileales y colónicas y neuronas telencefálicas embrionarias, entre otras. Estudios han encontrado que la PCSK9 desempeña una función en la diferenciación de los hepatocitos y de las células neuronales. No solo actúa específicamente sobre la biosíntesis o absorción del colesterol, sino que además la PCSK9 circulante se puede unir directamente al receptor de lipoproteína de baja densidad
20 (LDLR) en la superficie de los hepatocitos, ser internalizada por los hepatocitos junto con el LDLR y promover la degradación del LDLR dentro de los hepatocitos, obstaculizando el reciclaje del LDLR. Esto conduce a un aumento del contenido de colesterol LDL (LDL-C) en el plasma, y el contenido de LDL-C elevado está estrechamente relacionado con la dislipidemia humana y las enfermedades cardiovasculares relacionadas.

25 En la actualidad, se están llevando a cabo investigaciones dirigidas a inhibir la función de PCSK9 o a inhibir la producción de PCSK9. Por ejemplo, se han reportado intentos tales como la inhibición de su función utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra PCSK9, así como la inhibición de la producción de PCSK9 a través de la interferencia de ARN. Sin embargo, para los pacientes con enfermedades cardiovasculares, subsiste la necesidad de una molécula pequeña
30 eficaz que inhiba la función de la PCSK9.

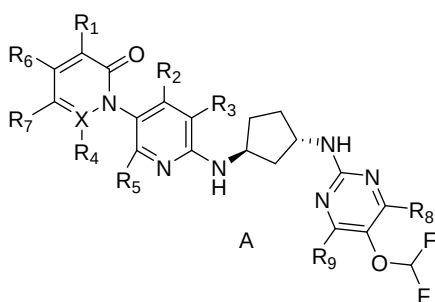
RESUMEN

En vista de los problemas existentes en la técnica anterior, la presente solicitud

proporciona un compuesto representado por la fórmula general (A), (B), (C), (D), (E), (F), (G), (H) o (J), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el método de preparación del mismo y la aplicación del mismo. Actúa como un inhibidor de PCSK9. Asimismo, se proporciona un método para utilizarlo para tratar diversas enfermedades o afecciones específicas.

Específicamente, la presente divulgación se logra a través de las siguientes soluciones técnicas:

Un compuesto representado por la fórmula general (A), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



X es C o N, y cuando X es N, R₄ está ausente;

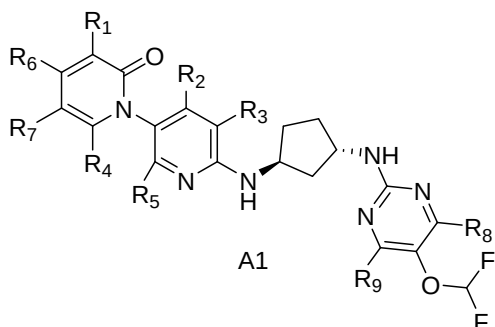
R₁, R₄, R₆ y R₇ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, -C(O)-O-alquilo, fenilalcoxi, carboxilo, hidroximetilo, cicloalquilo, amida, amida sustituida con alquilo, Z-C(O)- y heteroarilo, Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo y heterocicloalquilo y un sustituyente es hidroxilo;

R₂, R₃ y R₅ cada uno se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, amida, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo sustituido con amino, alquilcarbonilo y -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-fenilo y n = 1, 2 o 3;

R₈ y R₉ cada uno se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, arilo y heteroarilo; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ no son simultáneamente todos hidrógeno; o cuando R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son simultáneamente todos hidrógeno, entonces R₈ y R₉ no son simultáneamente ambos hidrógeno.

La presente divulgación proporciona además un compuesto representado por la fórmula general (AI), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



R₁, R₄, R₆ y R₇ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, -C(O)-O-alquilo, fenilalcoxi, carboxilo, hidroximetilo, cicloalquilo, amida, amida sustituida con alquilo, Z-C(O)- y heteroarilo, Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo y heterocicloalquilo y un sustituyente es hidroxilo;

R₂, R₃ y R₅ cada uno se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, amida, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo sustituido con amino, alquilcarbonilo y -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-fenilo y n = 1, 2 o 3;

R₈ y R₉ cada uno se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, halógeno, cicloalquilo, alquiltio, alcoxi, arilo y heteroarilo; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ no son simultáneamente todos hidrógeno; o cuando R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son simultáneamente todos hidrógeno, entonces R₈ y R₉ no son simultáneamente ambos hidrógeno.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ y R₇ son simultáneamente todos hidrógeno y R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, amida, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo sustituido con amino, alquilcarbonilo y -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-fenilo y n = 1, 2 o 3.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R₁, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son simultáneamente todos hidrógeno y R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, amida, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, alquilo sustituido con amino, alquilcarbonilo y -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-fenilo y n = 1, 2 o 3.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo,

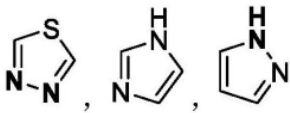
terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo; el haloalquilo se refiere a alquilo en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por halógeno; el alquilo sustituido con hidroxilo se refiere a alquilo en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por hidroxilo.

5 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

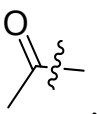
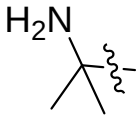
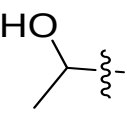
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; el heterocicloalquilo se refiere a cicloalquilo en el que uno o más
10 átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

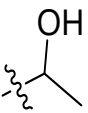
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el arilo es fenilo; el heteroarilo se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:
15 imidazolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, piridilo,

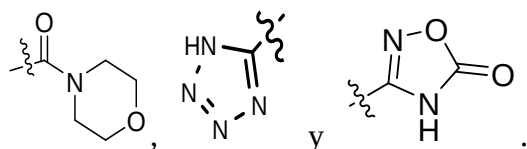
pirimidinilo, tiadiazolilo, pirazinilo, , etc.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R_2 o R_3 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, metilo, hidroxilo,
20 hidroximetilo, trifluorometilo, $-CF_2H$, $-C(O)NH_2$, $-NH_2$, ciano, $-COOH$, metoxi,

$-CH_2-O-CH_2$ -fenilo, ,  y .

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R_1 se selecciona del grupo que consiste en metilo, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, F, Cl,

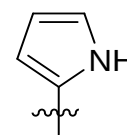
Br, $-O-CH_2$ -fenilo, $-COOH$, $-COOCH_2CH_3$, , , amida, formamida, $CH_3-C(O)-$,



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R_6 y R_7 son independientemente H o $-COOH$.

5 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R_4 , R_6 y R_7 son independientemente H.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), R_8 y R_9 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en



hidrógeno, cloro, metilo, metoxi, metiltio, etilo, isopropilo, fenilo, ciclopropilo y

10 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el compuesto, o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: A1 y A5 a A73.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el compuesto isómero se selecciona del grupo que consiste en:

A35 A O A35B		A35B O A35 A	
A43 A O A43B		A43B O A43 A	

15 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), la sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal preparada a partir del compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A)

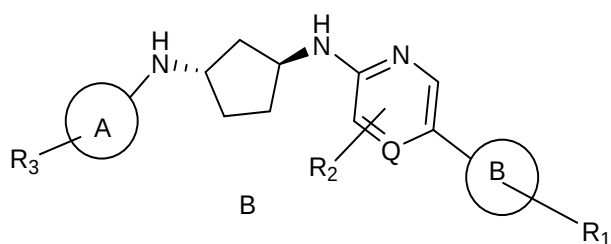
o (AI), uno o más átomos de hidrógeno en el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se sustituyen por el isótopo deuterio.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (A) o (AI), el compuesto sustituido con deuterio se selecciona del grupo que consiste en:

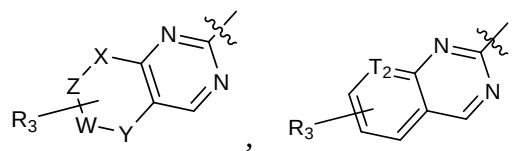
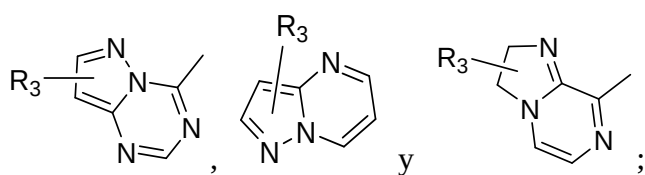
A5-D		A17-D	
A31D			
A43A O A43B-D		A43B O A43A-D	

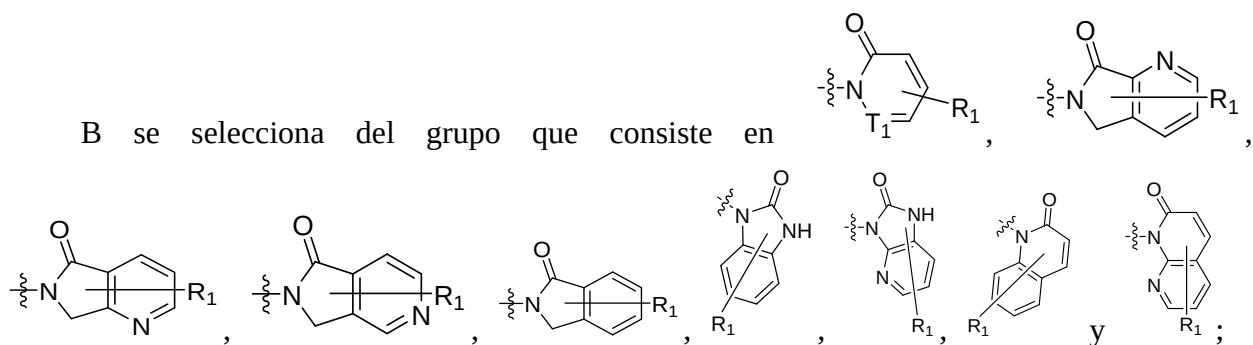
5 .

Un compuesto representado por la fórmula general (B), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



A se selecciona del grupo que consiste en





Q se selecciona del grupo que consiste en N y CR₄, R₄ se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

5 T₁ y T₂ se seleccionan del grupo que consiste en N y CH;

X y Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C(O), O, S, NH y CH₂,

Z está ausente, o Z se selecciona del grupo que consiste en C(O), O, S, NH y CH₂,

W se selecciona del grupo que consiste en C(O), O, S, NH y CH₂,

10 R₁ es hidrógeno o R₁ representa que el hidrógeno en un anillo se sustituye además por

alquilo, haloalquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, ciano, halógeno o ; U₁, U₂ y U₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N; U₃ se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y NH; y un número de R₁ es uno o más;

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno; y un número de R₂ es uno o más; y

R₃ es hidrógeno o R₃ representa que el hidrógeno en un anillo se sustituye además por alquilo, halógeno, oxo, fenilo sustituido o no sustituido, un sustituyente del fenilo sustituido se selecciona del grupo que consiste en alquilo y halógeno; y un número de R₃ es uno o más.

20 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

25 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₆, el alcoxi C₁₋₆ se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, sec-pentoxi, 1-etilpropoxi, 2-metilbutoxi, terc-pentoxi,

1,2-dimetilpropoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, isohexoxi, sec-hexoxi, terc-hexoxi, neohexoxi, 2-metilpentoxi, 1,2-dimetilbutoxi y 1-etilbutoxi.

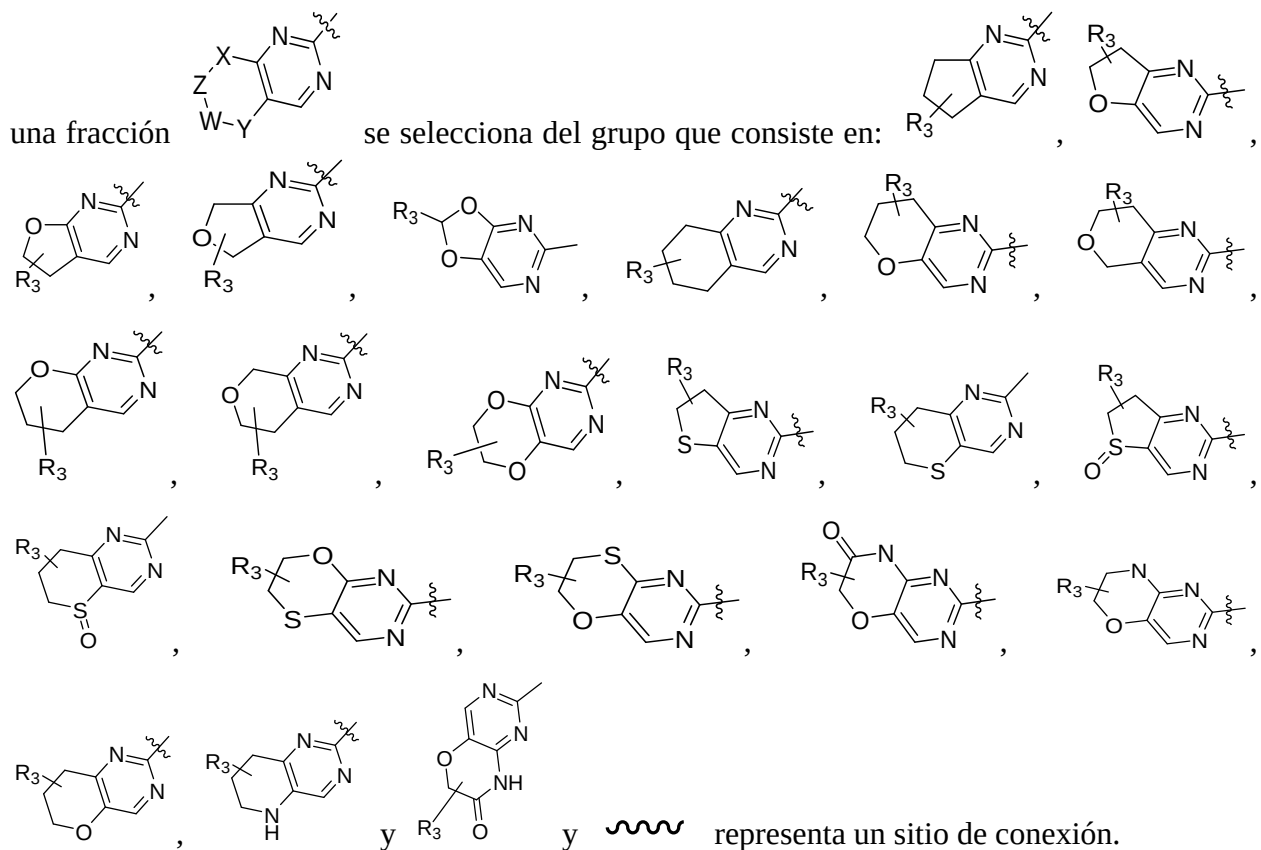
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. El haloalquilo se refiere a alquilo en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por halógeno; el haloalcoxi se refiere a alcoxi en el que uno o más hidrógenos se sustituyen por halógeno.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), Q es N.

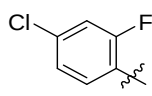
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), Q es CH y R₂ es F.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), T₁ es N.

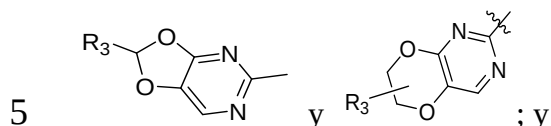
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B),

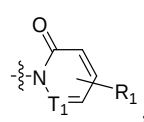
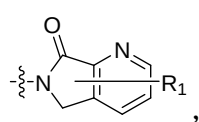
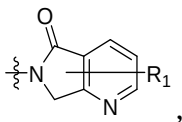


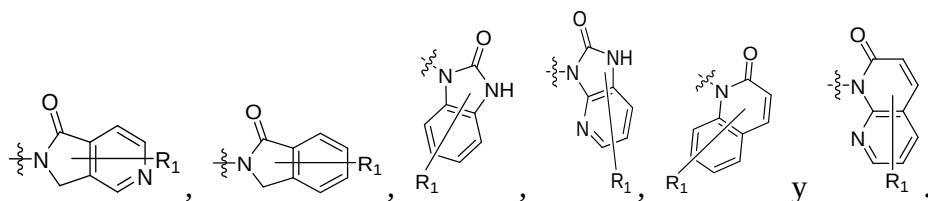


Como una solución técnica preferida, R_3 es hidrógeno, metilo, F, fenilo o  y  representa un sitio de conexión.

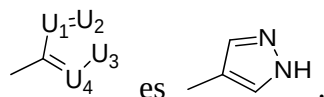
Como una solución técnica preferida, A se selecciona del grupo que consiste en



B se selecciona del grupo que consiste en , , ,

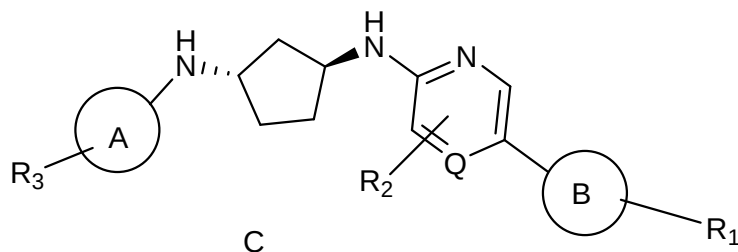


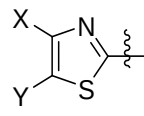
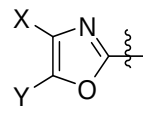
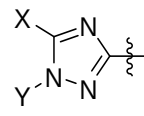
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B),

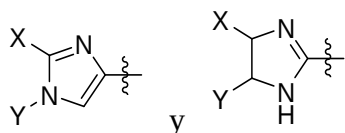


10 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (B), el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: B1 a B34.

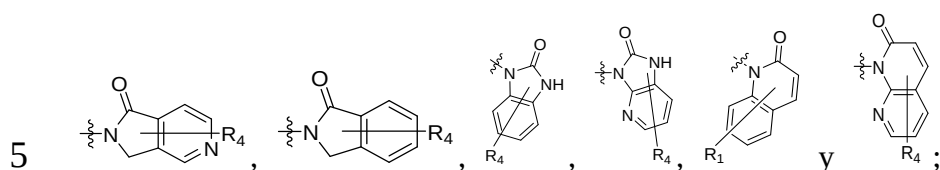
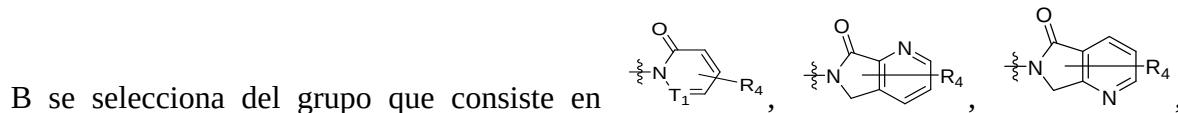
Un compuesto representado por la fórmula general (C), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



15 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en: , , ,



y X y Y juntos forman un anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, el anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros comprende 0, 1, o 2 heteroátomos, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S;

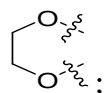


Q se selecciona del grupo que consiste en N y CR_{Q1} , R_{Q1} se selecciona del grupo que consiste en H y halógeno;

T_1 se selecciona del grupo que consiste en N y CH;

10 R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo y halógeno y, un número de R_2 es uno o más;

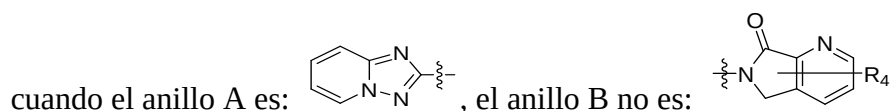
R_3 es hidrógeno o R_3 representa que el hidrógeno en el anillo A se sustituye además por oxo, alquilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, o alquinilo y un número de R_3 es uno o más, o R_3 adyacentes juntos forman un grupo alcoxi



15 R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo}$, fenilalcoxi, carboxilo, hidroximetilo y cicloalquilo, un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo,

amida, halógeno y ; U_1 , U_2 y U_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N; U_3 se selecciona del grupo que consiste en CH_2 y NH; y un número de R_4 es

20 uno o más; y



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,

isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), Q es N.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), Q es CH y R₂ es F.

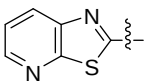
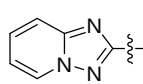
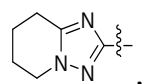
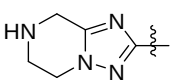
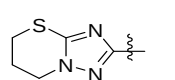
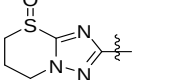
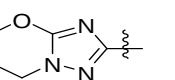
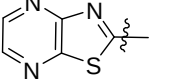
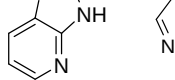
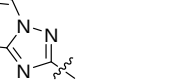
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), T₁ es N.

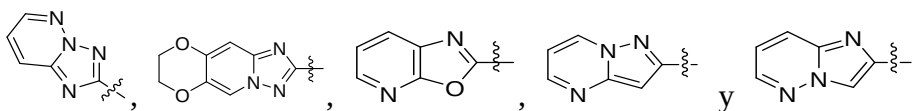
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, flúor, cloro, oxo y CHF₂-O-.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, F,

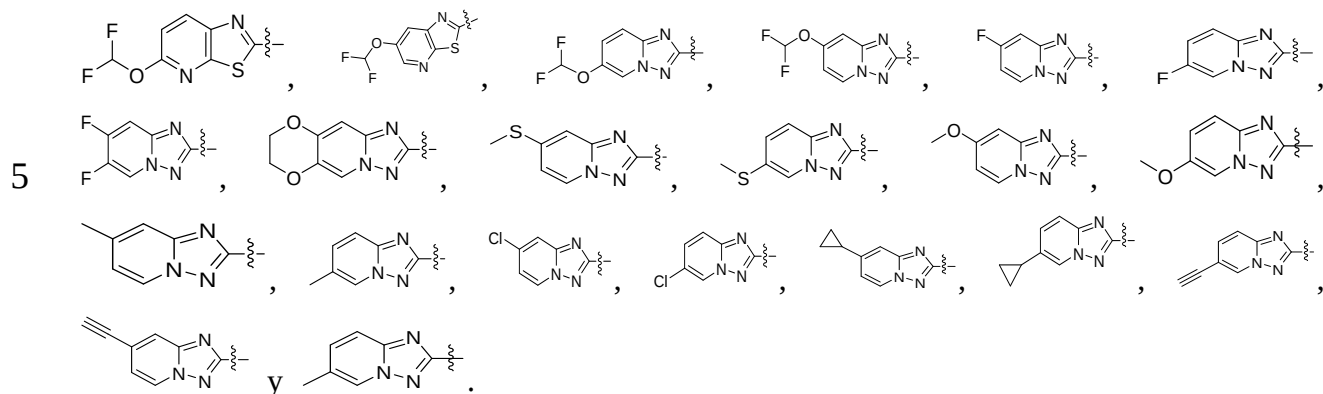
Cl, Br, -O-CH₂-fenilo, -COOH, -COOCH₂CH₃, , , amida, formamida, CH₃-C(O)-, etinilo, trifluorometilo, difluorometoxi y metoxi.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C),

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en: , , , , , , , , , 

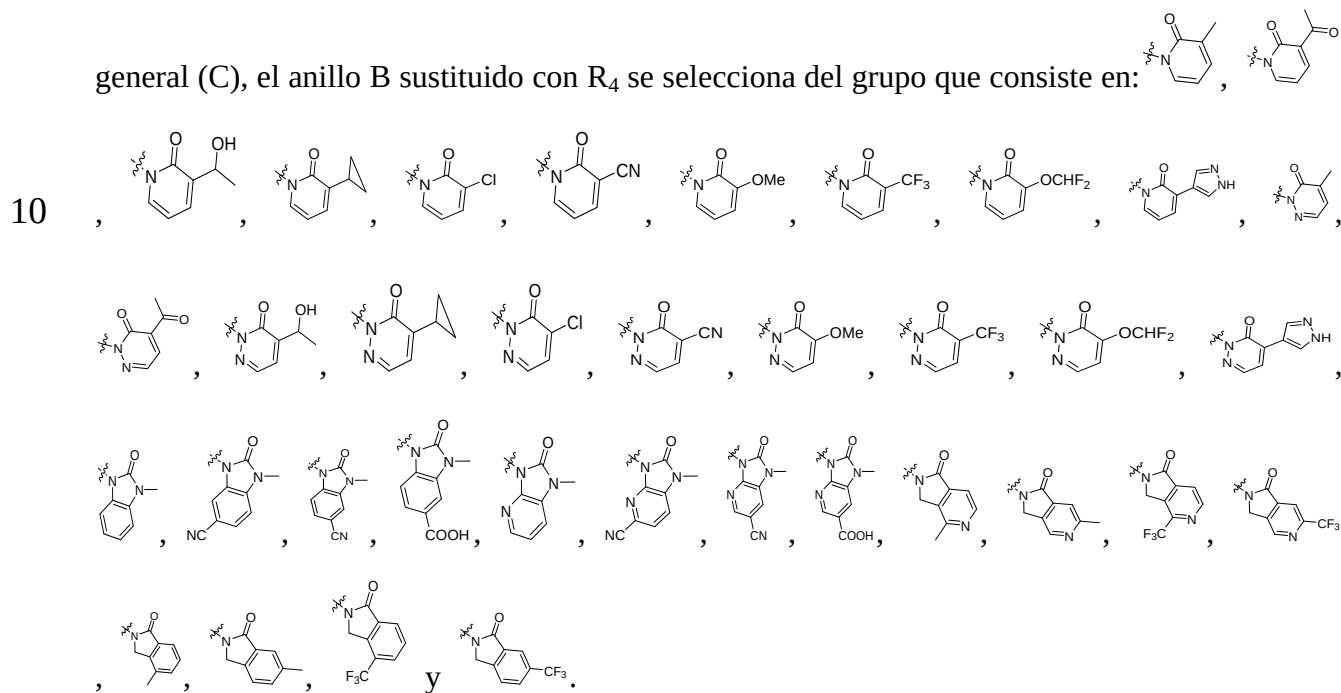


Además, como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), el anillo A sustituido con R₃ se selecciona del grupo que consiste en:



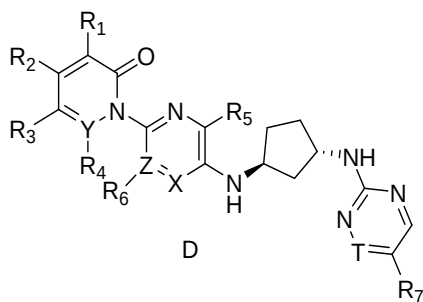
Además, como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula

general (C), el anillo B sustituido con R₄ se selecciona del grupo que consiste en:



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (C), el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: C1 a C13 y C15 a C95.

Un compuesto representado por la fórmula general (D), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



R₁, R₂, R₃ y R₄ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, haloalquilo y cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en CH y N, Z se selecciona del grupo que consiste en CH y N, y cuando Z es N, R₆ está ausente;

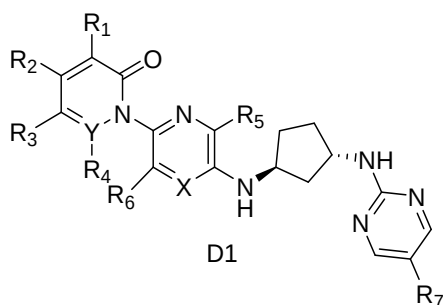
Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N, y cuando Y es N, R₄ está ausente;

T se selecciona del grupo que consiste en CH, N y CT₁ y T₁ se selecciona del grupo que consiste en CN, alquilo y haloalquilo;

R₅ y R₆ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo y cuando X es CH, R₅ y R₆ no son simultáneamente ambos hidrógeno; o cuando X es CH, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son simultáneamente todos hidrógeno; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquinilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, -N(C(O))_nX₁X₂ sustituido o no sustituido, -O-cicloalquilo sustituido o no sustituido, -O-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo ácido borónico y halógeno y X₁ y X₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, o X₁ y X₂ juntos con el átomo de N al que están adheridos forman un heterocicloalquilo, un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo y n = 0 o 1; y cuando R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, R₅ y R₆ no son simultáneamente ambos hidrógeno, o X es N.

Como una solución técnica preferida, un compuesto representado por la fórmula general (D1), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



R_1 , R_2 , R_3 y R_4 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, haloalquilo y cicloalquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en CH y N ;

5 Y se selecciona del grupo que consiste en CH y N , y cuando Y es N , R_4 está ausente;

R_5 y R_6 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo y cuando X se selecciona del grupo que consiste en CH , R_5 y R_6 no son simultáneamente ambos hidrógeno, o cuando X es CH , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son simultáneamente todos hidrógeno; y

10 R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquinilo, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, $-N(C(O))_nX_1X_2$ sustituido o no sustituido, $-O$ -cicloalquilo sustituido o no sustituido, $-O$ -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, grupo ácido borónico y halógeno y X_1 y X_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, o X_1 y X_2 juntos con el átomo de N al que están adheridos forman
15 un heterocicloalquilo, el sustituyente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo y $n = 0$ o 1 ; y cuando R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alcoxi y halógeno, R_5 y R_6 no son simultáneamente ambos hidrógeno, o X es N .

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n -propilo, isopropilo,
20 n -butilo, isobutilo, sec -butilo, $terc$ -butilo, n -pentilo, sec -pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, $terc$ -pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n -hexilo, isohexilo, sec -hexilo, $terc$ -hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo y ciclohexilo.

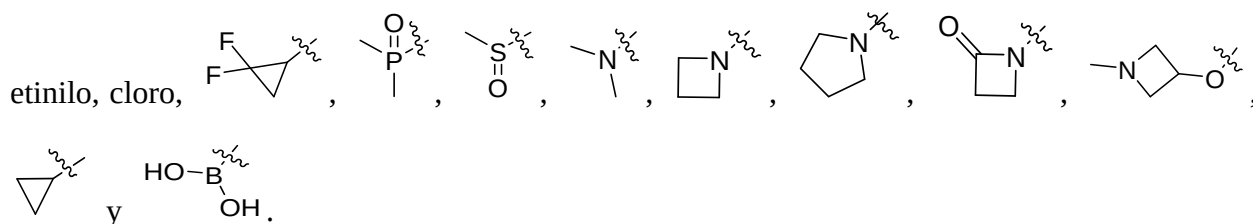
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el heterocicloalquilo es cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por heteroátomos, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el alquinilo se selecciona del grupo que consiste en alquinilo C₂₋₄, por ejemplo etinilo, propinilo y butinilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el haloalquilo es -CF₃.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el R₅ y R₆ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, etoxi, flúor,



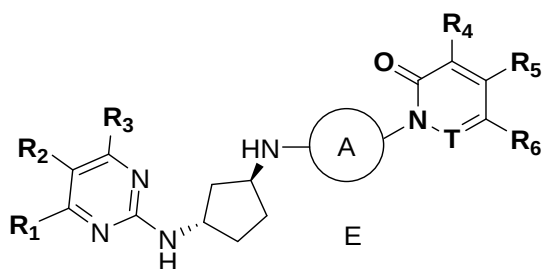
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciclopropilo, ciano, metilo y -CF₃; R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el X es N.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y F.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (D) o (D1), el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: D1 a D29.

Un compuesto representado por la fórmula general (E), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



el anillo A es un benzoheterociclo, seleccionado además del grupo que consiste en benzofurano, benzotiazol, 1H-indol, indol, quinolina y una estructura en la que uno o más -C= o -CH- en un anillo de benzofurano, benzotiazol, 1H-indol, indol o quinolina se reemplaza por el átomo de N;

T se selecciona del grupo que consiste en N y CR₇; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo y alcoxi y una sustitución se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, sec-pentoxi, 1-etilpropoxi, 2-metilbutoxi, terc-pentoxi, 1,2-dimetilpropoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, isohexoxi, sec-hexoxi, terc-hexoxi, neohexoxi, 2-metilpentoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, n-heptoxi e isoheptoxi.

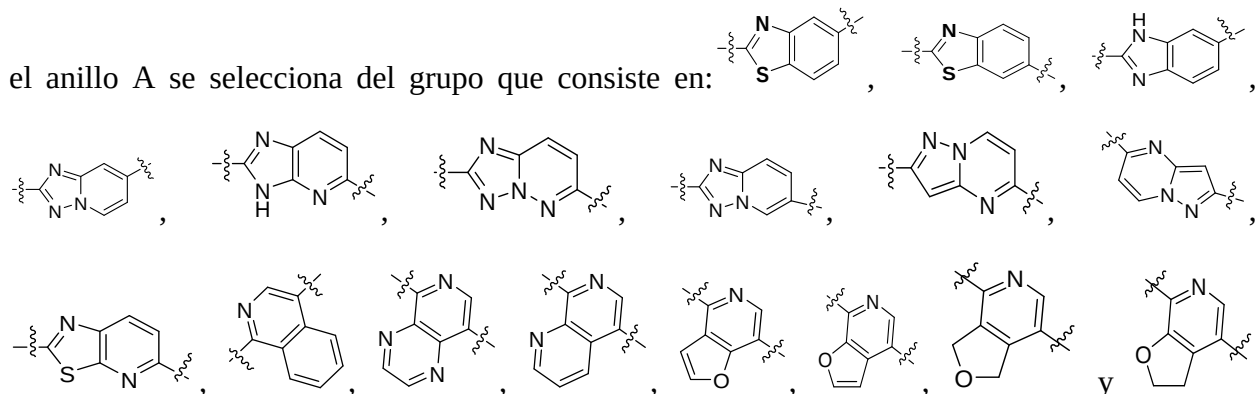
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; el heterocicloalquilo se refiere a cicloalquilo en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E),

T es N.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E),

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:

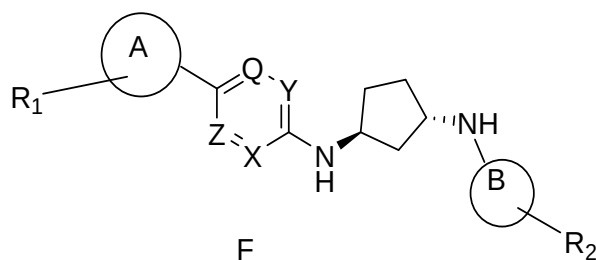


Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), R_1 y R_3 son hidrógeno y R_2 es $-OCHF_2$.

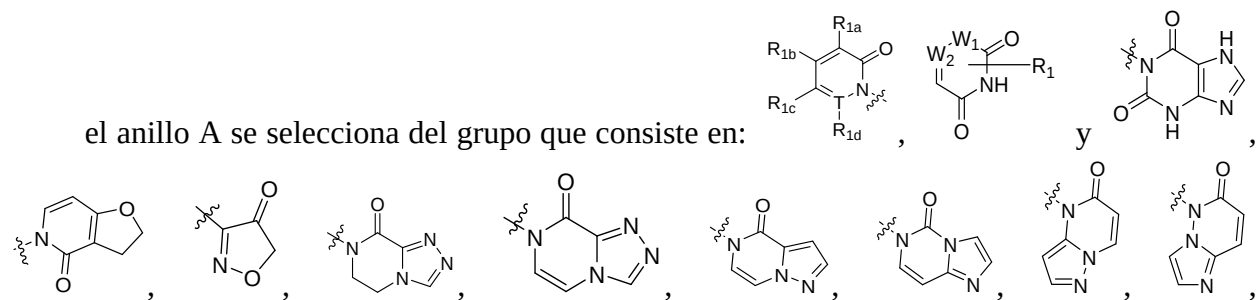
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (E), el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: E1 a E18.

Un compuesto representado por la fórmula general (F), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



*c1ccc2c(c1)c(c3ccccc32)c4ccccc4

5 en hidrógeno, oxo, hidroxilo, alquinilo, alquilalquinilo, alquilalquinilalquilo, alquilo, halógeno,

*N1CCCCC1N

10 halógeno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y ciano y

*C1=C(R1b)C(=O)N(R1d)C(R1a)=C1R1c

T se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en CH y N; y

W_1 se selecciona del grupo que consiste en CH_2 y NH y W_2 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en CH y N .

15 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohehexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

20 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi; el alquiltio se refiere a alcoxi en el que el átomo de oxígeno se reemplaza por un átomo de azufre.

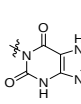
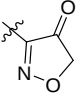
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

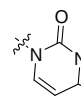
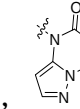
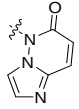
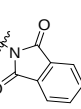
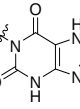
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y
5 ciclohexilo; y heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en O, N y S.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), el Q es N.

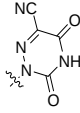
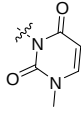
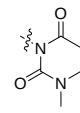
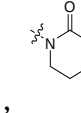
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), R₂ es -O-CHF₂.

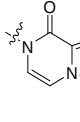
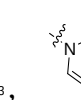
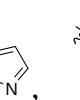
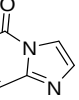
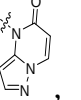
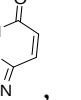
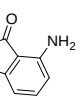
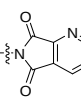
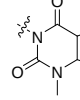
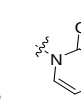
10 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F),

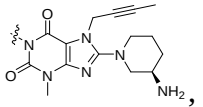
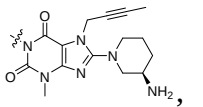
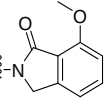
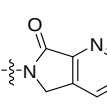
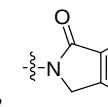
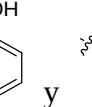
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en , , , , ,

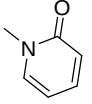
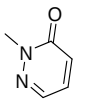
, , , , , , , , , ,

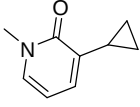
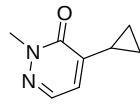
,  y ; y el anillo A sustituido se selecciona del grupo que consiste en

, , , , , , , , , ,

15 , , , , , , , , , ,

, , , ,  y ; o

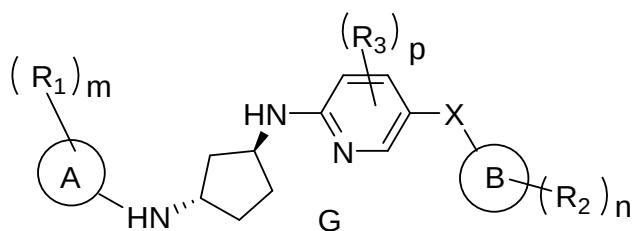
el anillo A se selecciona del grupo que consiste en  y  y el anillo A

sustituido se selecciona del grupo que consiste en  y .

20 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (F), el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente

aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: F1 a F37.

Un compuesto representado por la fórmula general (G), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



5 X se selecciona del grupo que consiste en un alquilo sustituido o no sustituido, amino, O y S, y un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en oxo, alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxilo y alcoxycarbonilo;

el anillo A es heterociclo saturado o insaturado de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido con R_1 y el heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico;

10 R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, alquilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y ciano y $m = 0, 1, 2$ o 3 ;

el anillo B es heterociclo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido con R_2 ;

15 R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, tio, alquilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y ciano y $n = 0, 1, 2$ o 3 ;

R_3 cada uno se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno, haloalquilo, amida, hidroxilo, alquilo sustituido con hidroxilo, carboxilo y amino, y $p = 0, 1, 2$ o 3 .

20 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

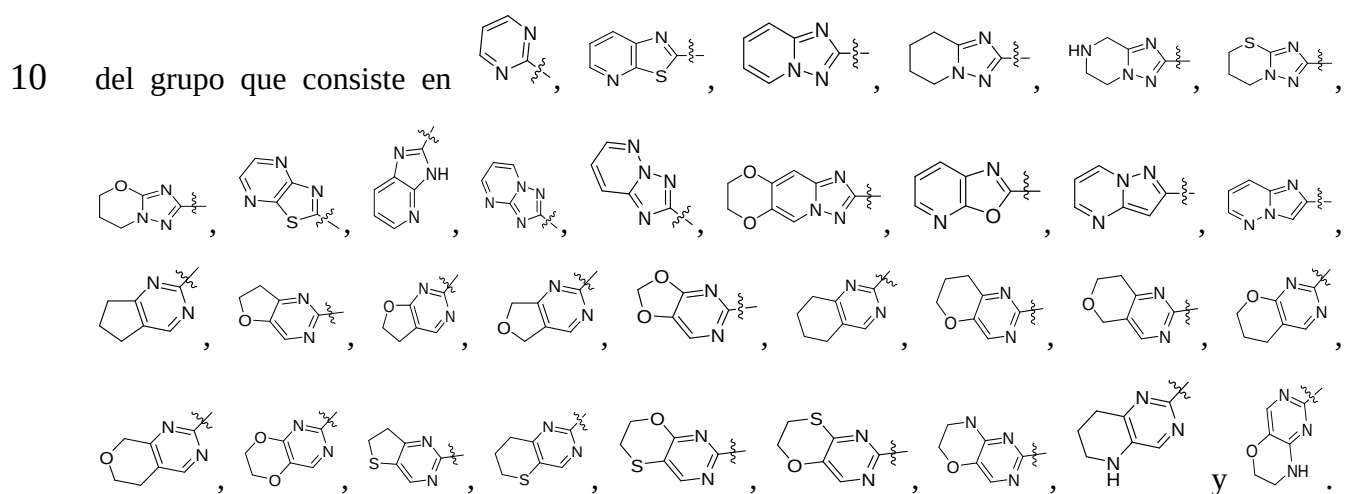
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G), el alquiltio se selecciona del grupo que consiste en metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y terc-butiltio.

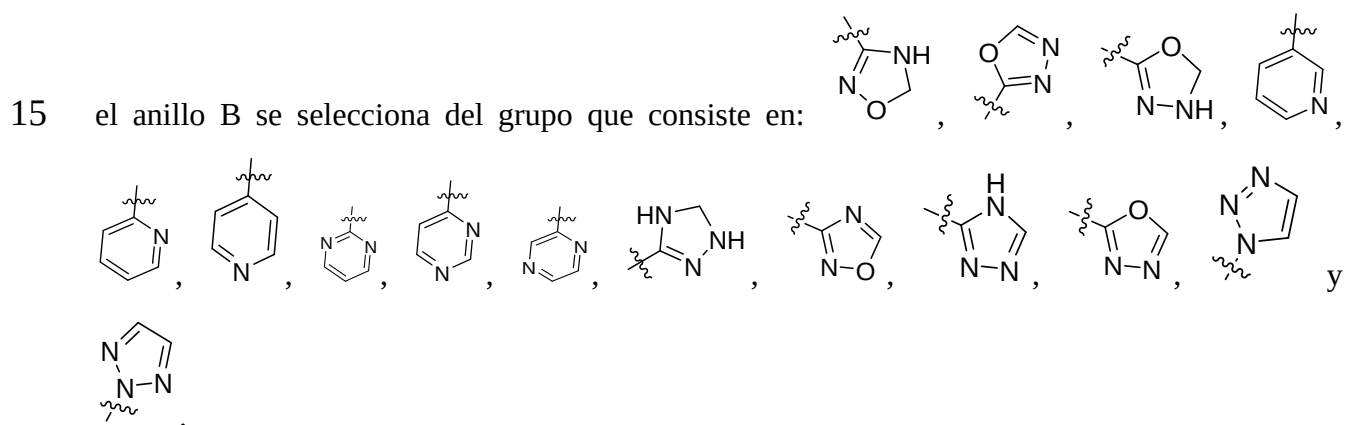
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

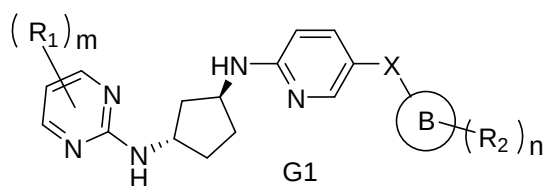
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, el anillo A se selecciona



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G),



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G), el compuesto representado por (G1), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona:

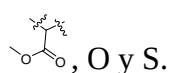


Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G) o (G1), R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciano, metoxi, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, flúor, cloro y $\text{CHF}_2\text{-O-}$.

5 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G) o (G1), R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, oxo y tio.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G) o (G1), R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciano, metoxi, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, flúor y cloro.

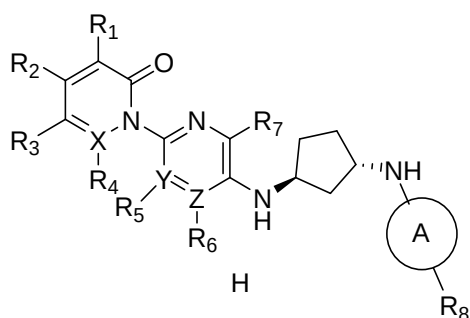
10 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G) o (G1), X se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{CH(OH)-}$, $-\text{NH}_2-$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)-$,



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (G) o (G1), el compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: G1 a G21.

15

Un compuesto representado por la fórmula general (H), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



R_1 , R_2 , R_3 y R_4 cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, ciano, haloalquilo y cicloalquilo;

20

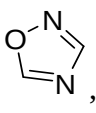
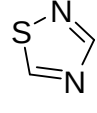
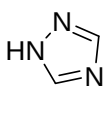
X se selecciona del grupo que consiste en C y N, y cuando X es N, R_5 está ausente;

Y se selecciona del grupo que consiste en C y N, y cuando Y es N, R_6 está ausente;

Z se selecciona del grupo que consiste en C y N, y cuando Z es N, R_7 está ausente;

R₅, R₆ y R₇ cada uno se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo;

un número de R₈ es uno o más, que se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, fenilo, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, un sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alquilo y halógeno;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en ,  y , y cuando

A es , y X, Y y Z son todos C, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ no son simultáneamente todos hidrógeno.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

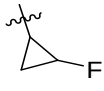
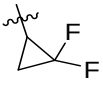
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), R₁ se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

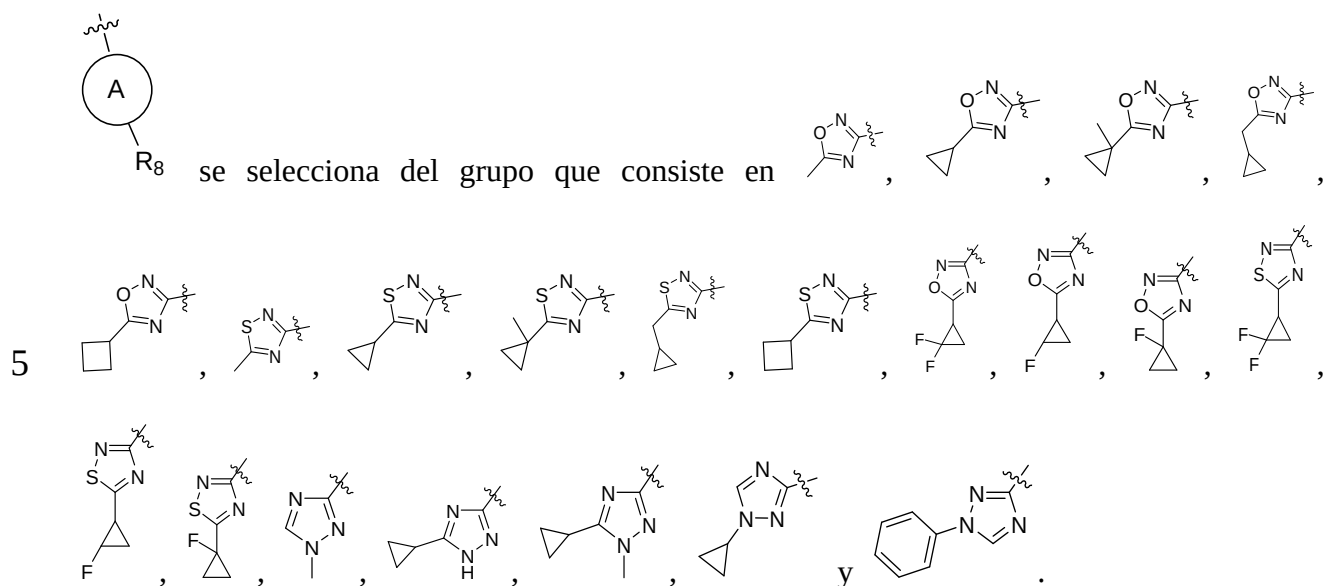
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), Y es N, o Y es C y R₅ se selecciona del grupo que consiste en halógeno y alquilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H),

R₈ se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, , , ,  y .

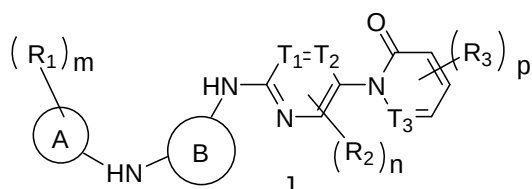
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), Z es N.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H),



Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (H), el compuesto, o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: H1 a H14.

10 Un compuesto representado por la fórmula general (J), o un isómero del mismo o un racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:



el anillo A es heterociclo saturado o insaturado de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido con R_1 y el heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico;

15 R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, alquilo, halógeno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y ciano y $m = 0, 1, 2$ o 3 ;

el anillo B se selecciona del grupo que consiste en un anillo monocíclico y bicíclico

saturado o insaturado de 5 a 8 miembros, y no es ; en el que los anillos bicíclicos y

20 tricíclicos pueden ser espirocíclicos o anillos puenteados;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxo, tio, alquilo,

halógeno, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y ciano y n = 0, 1, 2 o 3;

R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, ciano, -C(O)-O-alquilo, fenilalcoxi, carboxilo, hidroximetilo, cicloalquilo, alquilo, amida, amida sustituida con alquilo, Z-C(O)-, arilo y heteroarilo, Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo y heterocicloalquilo, un sustituyente es hidroxilo y p = 0, 1, 2 o 3; y

T₁, T₂ y T₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CH y N.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J), el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, terc-pentilo, 1,2-dimetilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo, terc-hexilo, neohexilo, 2-metilpentilo, 1,2-dimetilbutilo y 1-etilbutilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J), el alcoxi se selecciona del grupo que consiste en metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.

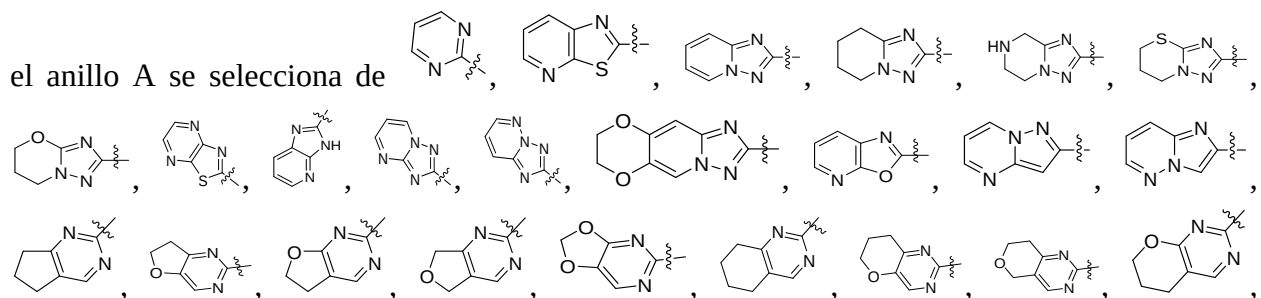
Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J), el alquiltio se selecciona del grupo que consiste en metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio y terc-butiltio.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J), el cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J), el halógeno se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo.

Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J),

el anillo A se selecciona de



el anillo B se selecciona de , , , , ,  y .

5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciano, metoxi, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, flúor, cloro y CHF₂-O-.

10 Como una solución técnica preferida de la presente divulgación, en la fórmula general (J),

el anillo B se conecta de la siguiente manera:

15 acceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en: J1 a J9.

20 La presente divulgación proporciona además uso del compuesto o el isómero del mismo o el racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad relacionada con el inhibidor de PCSK9; preferiblemente, la enfermedad relacionada con el inhibidor de PCSK9 es hipercolesterolemia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Con fines de claridad, los términos generales utilizados en la descripción del compuesto se definen en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en el presente documento tienen los significados que se indican a continuación. Un término o frase específicos que no se definen específicamente no se deben considerar indefinidos o poco claros, sino que se deben entender de acuerdo con su significado ordinario. Cuando aparece un nombre
5 comercial en el presente documento, se pretende hacer referencia al producto comercial correspondiente o a su ingrediente activo. El término “farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un criterio médico razonable, resultan adecuados para uso en contacto con tejidos humanos y animales sin toxicidad excesiva,
10 irritación, reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones, y que tienen una relación beneficio/riesgo razonable.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal del compuesto de la presente divulgación, preparada a partir del compuesto de la presente divulgación, que tiene sustituyentes específicos según se ha descubierto, con un ácido o base farmacéuticamente
15 aceptable.

Además de la forma de sal, el compuesto proporcionado por la presente divulgación también puede existir en forma de profármaco. El profármaco del compuesto descrito en el presente documento experimenta fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para convertirse en el compuesto de la presente divulgación. Además, el profármaco se puede
20 convertir en el compuesto de la presente divulgación a través de métodos químicos o bioquímicos en un entorno in vivo.

Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma no solvatada o en forma solvatada, que comprende una forma hidratada. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas, y ambas se abarcan dentro del alcance de la presente
25 divulgación.

El compuesto de la presente divulgación puede existir en una forma geométrica o estereoisomérica específica. La presente divulgación contempla todos dichos compuestos, que comprenden isómeros cis y trans, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), atropisómeros, así como sus mezclas racémicas y otras mezclas,
30 tales como mezclas enriquecidas enantioméricamente o diastereoméricamente, todos los cuales se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en sustituyentes tales como grupos alquilo. Todos dichos

isómeros y mezclas de los mismos se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación.

Los isómeros ópticamente activos (R) y (S), así como los isómeros D y L, los atropisómeros, etc., se pueden preparar mediante síntesis quiral o mediante reactivos quirales, o mediante otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero de un compuesto de la presente divulgación, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivatización con un auxiliar quiral, en el que la mezcla diastereomérica resultante se separa, y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar el enantiómero puro deseado. Alternativamente, cuando la molécula comprende un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), se forman sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, luego se resuelven mediante métodos convencionales conocidos en la técnica para obtener los enantiómeros puros, los cuales posteriormente se recuperan. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se lleva a cabo, usualmente, mediante cromatografía con una fase estacionaria quiral, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, generación de carbamatos a partir de aminas).

Un átomo en la molécula del compuesto de la presente divulgación puede ser un isótopo. La derivatización isotópica a menudo puede prolongar la semivida, reducir el aclaramiento, mejorar la estabilidad metabólica y potenciar la actividad in vivo. Más aún, se incluye una realización en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones) pero un número de masa diferente (suma de protones y neutrones). Ejemplos de isótopos comprendidos en los compuestos de la presente divulgación comprenden átomo de hidrógeno, átomo de carbono, átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno, átomo de fósforo, átomo de azufre, átomo de flúor y átomo de cloro, que comprenden respectivamente ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En particular, un isótopo radiactivo que emite radiación al desintegrarse, tal como ^3H o ^{14}C , se puede utilizar para la formulación del fármaco o para la prueba anatómica del compuesto in vivo. Un isótopo estable no se desintegra ni cambia en cantidad con el tiempo y no es radiactivo, por lo que se puede utilizar de manera segura. Cuando un átomo que constituye la molécula del compuesto de la presente divulgación es un isótopo, la conversión isotópica se puede realizar de acuerdo con los métodos generales al reemplazar el reactivo utilizado en la síntesis por un reactivo correspondiente que contenga el isótopo.

El compuesto de la presente divulgación puede comprender una proporción no natural de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el

compuesto se puede marcar con isótopos radiactivos, tales como deuterio (^2H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente divulgación, ya sean radiactivas o no, se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación.

Además, en el compuesto de la presente divulgación, uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por el isótopo deuterio (^2H). La sustitución por deuterio del compuesto de la presente divulgación produce efectos tales como semivida extendida, aclaramiento reducido, estabilidad metabólica mejorada y actividad in vivo potenciada.

El método de preparación de dichos derivados isotópicos comprende, en general, métodos de catálisis por transferencia de fase. Por ejemplo, un método preferido de deuteración emplea un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, una sal de tetraalquilamonio, NBu_4HSO_4). El uso de un catalizador de transferencia de fase para intercambiar los protones metileno de un compuesto de difenilmetano da lugar a una mayor incorporación de deuterio en comparación con la reducción con un silano deuterado (por ejemplo, deuteruro de trietilsililo) en presencia de un ácido (por ejemplo, ácido metanosulfónico) o con borodeuteruro de sodio utilizando un ácido de Lewis tal como tricloruro de aluminio.

El término “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier portador o medio de formulación capaz de administrar una cantidad eficaz de la sustancia activa de la presente divulgación sin interferir con la actividad biológica de la sustancia activa y sin efectos secundarios tóxicos para el huésped o paciente. Los portadores representativos comprenden agua, aceites, sustancias vegetales y minerales, bases de crema, bases de loción, bases de ungüento, etc. Estas bases incluyen agentes de suspensión, agentes que aumentan la viscosidad, potenciadores transdérmicos, etc. Sus formulaciones son bien conocidas por los expertos en la técnica de los cosméticos o de los productos farmacéuticos tópicos. Para información adicional sobre los portadores, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

El término “excipiente” se refiere, en general, a portadores, diluyentes y/o medios necesarios para formular una composición farmacéutica eficaz.

Con respecto a un fármaco o agente farmacológicamente activo, el término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente del fármaco o agente que no es tóxica pero que logra el efecto deseado. Para las formas de dosificación oral de la presente divulgación, la “cantidad eficaz” de una sustancia activa en la composición se refiere

a la cantidad requerida para lograr el efecto deseado cuando se utiliza en combinación con otra sustancia activa en la composición. La determinación de una cantidad eficaz varía de persona a persona, dependiendo de la edad y la condición general del receptor, así como de la sustancia activa específica. Una cantidad eficaz adecuada en un caso individual se puede determinar por los expertos en la técnica mediante experimentación rutinaria.

Los términos “ingrediente activo”, “agente terapéutico”, “sustancia activa” o “agente activo” se refieren a una entidad química que puede tratar eficazmente un trastorno, enfermedad o afección objetivo.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir o no, y la descripción incluye tanto las situaciones en las que el evento o circunstancia ocurren como aquellas en las que no ocurren.

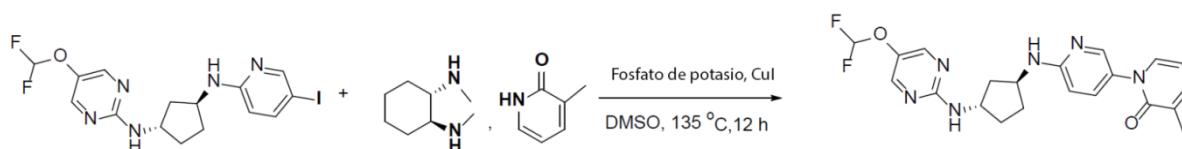
El compuesto de la presente divulgación se puede preparar mediante diversos métodos de síntesis bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen las realizaciones específicas enumeradas a continuación, las realizaciones formadas al combinar estas con otros métodos de síntesis química, y métodos de sustitución equivalentes bien conocidos por los expertos en la técnica. Las realizaciones preferidas incluyen, sin limitación, los ejemplos de la presente divulgación.

EJEMPLOS

La presente solicitud se describe además en detalle a continuación con referencia a los ejemplos, pero las realizaciones de la presente solicitud no se limitan a los mismos.

Ejemplo A1

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



A temperatura ambiente, (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,67 mmol), 3-metilpiridin-2(1H)-ona (146 mg, 1,34 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (19,0 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio

(284,5 mg, 1,34 mmol) se agregaron a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (38,2 mg, 0,20 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

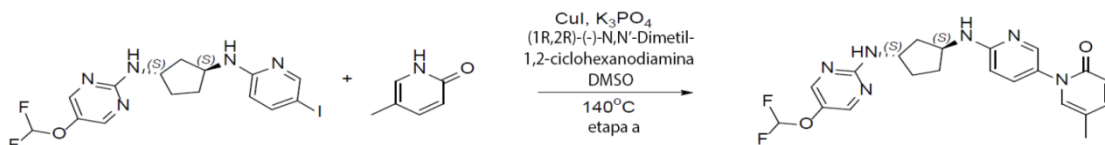
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 80 mg de un producto blanco, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 27,8 %).

LC-MS: $[M+H]^+ = 429$. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,20-8,18 (s, 2H), 7,96-7,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 6,91-6,52 (m, 2H), 6,42-6,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,18-2,14 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 2H).

Ejemplo A2

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Se disolvió (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,67 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron 5-Metilpiridin-2(1H)-ona (73 mg, 0,67 mmol), yoduro de cobre(I) (25 mg, 0,134 mmol), fosfato de potasio (284 mg, 1,34 mmol) y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (19 mg, 0,134 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 140 °C durante 13 horas.

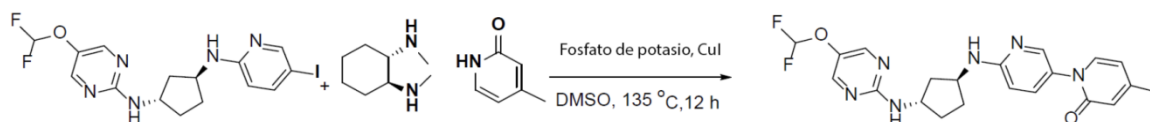
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se desactivo con 10 mL de agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (agua/acetonitrilo = 95/5

→ acetonitrilo) para obtener 130 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 45 %).

LC-MS: $[M+H]^+ = 429$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 3H), 7,27-6,83 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,38-4,22 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,94-1,79 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H).

Ejemplo A3

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-4-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



A temperatura ambiente, (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,67 mmol), 4-metilpiridin-2(1H)-ona (146 mg, 1,34 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (19,0 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (284,5 mg, 1,34 mmol) se agregaron a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (38,2 mg, 0,20 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 100 mg de un producto blanco, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-4-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 34,7 %).

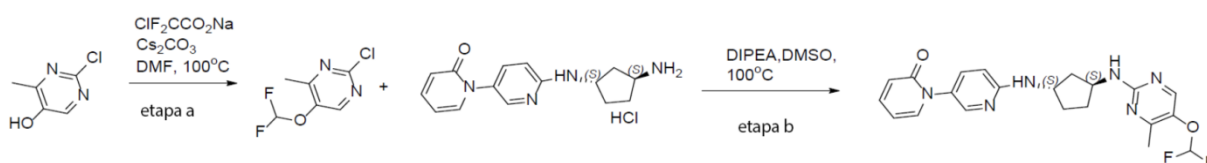
LC-MS: $[M+H]^+ = 429$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,22 (s, 2H), 7,90-7,87 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H),

7,52-7,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,23-6,84 (m, 2H), 6,53-6,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,26-6,24 (m, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 5H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 2H).

Ejemplo A4

5 Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina

10 Se disolvió 2-cloro-4-metilpirimidin-5-ol (1 g, 7,06 mmol) en DMF (20 mL). Se agregó carbonato de cesio (3 g, 9,19 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Posteriormente, se agregó clorodifluoroacetato de sodio (3,5 g, 22,98 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3,5 horas.

15 Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se desactivo con 50 mL de agua, y se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 100/1 a 10/1) para obtener 530 mg de 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina (rendimiento: 38 %).

20 Etapa B: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

25 Se disolvieron 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina (317 mg, 1,63 mmol) y clorhidrato de 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (500 mg, 1,63 mmol) en DMSO (5 mL) y se hicieron reaccionar a 100 °C durante 6 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se desactivo con 20 mL de agua, y se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA =

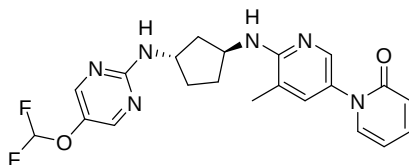
100/1 a EA) para obtener 80 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 11 %).

LC-MS: $[M+H]^+ = 429$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,22-6,78 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,03 (m, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H).

Ejemplo A5

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 6'-cloro-5'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron piridin-2(1H)-ona (1,045 g, 11,0 mmol, 1,1 eq), 2-cloro-5-yodo-3-metilpiridina (2,5 g, 10,0 mmol, 1,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,286 g, 1,5 mmol, 0,15 eq), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,427 g, 3,0 mmol, 0,3 eq) y fosfato de potasio (4,245 g, 20,0 mmol, 2,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (40 mL) y se hicieron reaccionar a 120 °C durante 14 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (100 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 1,0 g de un sólido amarillo, 6'-cloro-5'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 45 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 221$.

Etapa

B:

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 6'-cloro-5'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,33 g, 1,5 mmol, 1,2 eq),

(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,305 g, 1,25 mmol, 1,0 eq),

metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,2 g, 0,25 mmol, 0,2 eq) y terc-butóxido de potasio (0,281 g, 2,5 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (5 mL), y la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

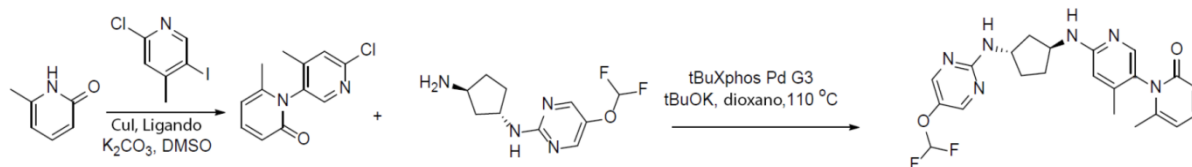
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL), seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 1/10) para obtener 0,130 g de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 20 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 429.

Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 7,83 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 6,26 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,53 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 4,34 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,27-2,03 (m, 5H), 1,94 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H).

Ejemplo A6

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-4',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 6'-cloro-4',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 6-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 18,35 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-yodo-4-metilpiridina (5,0 g, 20,2 mmol, 1,1 eq), yoduro de cobre(I) (1,05 g, 5,5 mmol, 0,3 eq), 8-hidroxiquinolina (0,88 g, 6,05 mmol, 0,33 eq) y carbonato de potasio (8,88 g, 64,22 mmol, 3,5 eq) en sulfóxido de dimetilo (74 mL) y se hicieron reaccionar a 140 °C durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (150 mL) para desactivar la

reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 0,407 g de un sólido amarillo, 6'-cloro-4',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 10 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 235.

Etapa B: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-4',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 6'-cloro-4',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,407 g, 1,74 mmol, 1,2 eq), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,472 g, 1,45 mmol, 1,0 eq),

metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,231 g, 0,29 mmol, 0,2 eq) y terc-butoxido de potasio (0,325 g, 2,9 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (6 mL), y la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

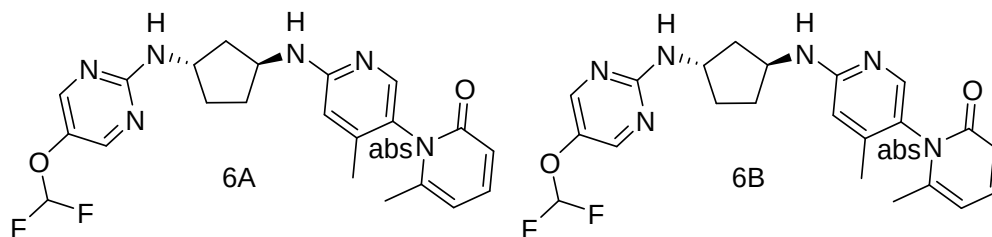
Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se secó directamente mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 1/10) para obtener 0,36 g de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-4',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 56 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 443.

Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 7,21-6,84 (m, 1H), 6,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,30 (dtd, J = 12,1, 7,1, 3,9 Hz, 2H), 2,12 (dtd, J = 12,4, 8,6, 7,7, 3,7 Hz, 2H), 1,92-1,85 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,51 (dtd, J = 18,5, 10,6, 9,8, 4,1 Hz, 2H).

Después de la separación por HPLC preparativa, utilizando el modelo de columna IG-3: 4,6*250 mm*5 um, fase móvil n-hexano/etanol = 20:80, caudal 0,6 mL/min, temperatura de columna 35 °C, se obtuvieron 22 mg de producto con tiempo de retención en HPLC 12 minutos y una pureza del 96,16 %, denominado 6A. Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 74,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,23 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,29 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (dq, J = 9,7, 5,3, 4,6 Hz, 2H), 1,96-1,79 (m, 8H), 1,51

(tdd, J = 15,8, 12,9, 11,1, 5,3 Hz, 2H).

Se obtuvieron 32 mg de producto con tiempo de retención en HPLC 15,1 minutos y una pureza del 80,37 %, denominado 6B. Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2, 6,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,76 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (h, J = 7,1, 6,6 Hz, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,89 (d, J = 11,4 Hz, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,51 (td, J = 17,8, 16,3, 6,9 Hz, 2H).

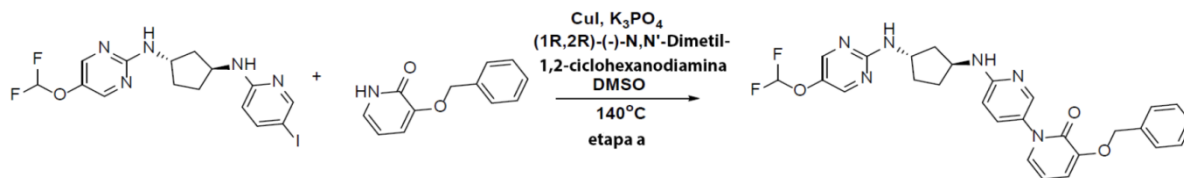


en el que, * representa un racemato, y abs indica configuración absoluta.

Ejemplo A7

Síntesis

de 3-(benciloxi)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de 3-(benciloxi)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se

disolvió

(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (500 mg, 1,12 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron 3-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (449 mg, 2,24 mmol), yoduro de cobre(I) (85 mg, 0,447 mmol), fosfato de potasio (309 mg, 2,24 mmol), y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (32 mg, 0,224 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 140 °C durante 16 horas.

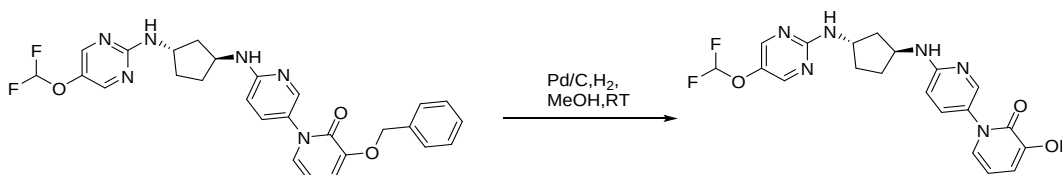
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se desactivo con 10 mL de agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (agua/acetonitrilo = 95/5 → acetónitrilo) para obtener 0,35 g de 3-(benciloxi)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 60 %).

5 LC-MS: $[M+H]^+ = 521$. Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,23 (s, 2H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,53-7,28 (m, 7H), 7,24-6,81 (m, 4H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,61-1,41 (m, 2H).

Ejemplo A8

10 Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-hidroxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Bajo protección de nitrógeno, se disolvió 3-(benciloxi)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (200 mg, 0,384 mmol) en metanol (5 mL). Se agregó 10 % de Pd/C (40 mg), y la mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas.

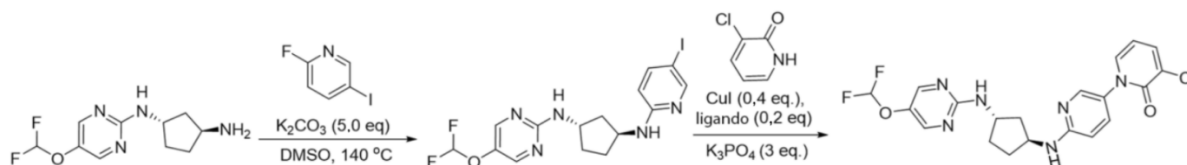
Después de la finalización de la reacción, el sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (agua/acetonitrilo = 100/0 → 10/90) para obtener 0,12 g de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-hidroxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 72,7 %).

LC-MS: $[M+H]^+ = 431$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,14 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,52-7,32 (m, 2H), 7,22-6,79 (m, 3H), 6,79-6,68 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,38-4,21 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,62-1,40 (m, 2H).

Ejemplo A9

Síntesis de

3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

5 (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (7,32 g, 30,0 mmol, 1,0 eq), 2-fluoro-5-yodopiridina (8,03 g, 36 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (20,73 g, 150 mmol, 5,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (140 mL) y se hicieron reaccionar a 140 °C durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, agua fría (200 mL) se agregó para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (250 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 10 g de un sólido blanco, (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (rendimiento: 75 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 448.

Etapa

B:

Síntesis

de

3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,448 g, 1,0 mmol, 1,0 eq), 3-cloropiridin-2(1H)-ona (0,260 g, 2,0 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,076 g, 0,4 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,029 g, 0,2 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,673 g, 3,0 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (4 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

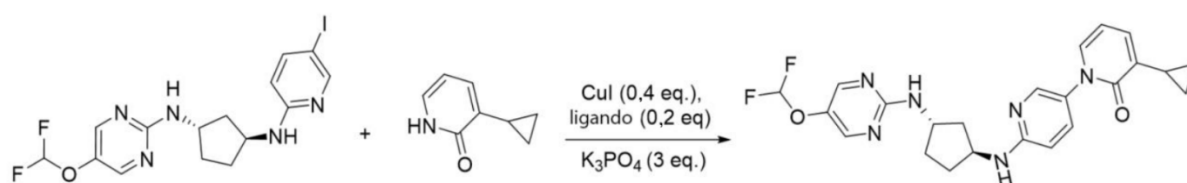
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,1 g de 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 22 %).

5 LC-MS: $[M+H]^+ = 449$. Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,22-6,84 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,31 (h, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,12 (dq, $J = 12,1, 7,2$ Hz, 2H), 1,88 (tdd, $J = 13,2, 10,5, 6,3$ Hz, 2H), 1,59-1,43 (m, 2H).

Ejemplo A10

10 Síntesis de 3-ciclopropil-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 15 (1S,3S)- N^1 -(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)- N^3 -(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,224 g, 0,5 mmol, 1,0 eq), 3-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (0,10 g, 0,735 mmol, 1,5 eq), yoduro de cobre(I) (0,038 g, 0,2 mmol, 0,4 eq), N^1,N^2 -dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,015 g, 0,1 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,320 g, 1,5 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (2 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

20 Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (25 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,077 g de 25 3-ciclopropil-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 31 %).

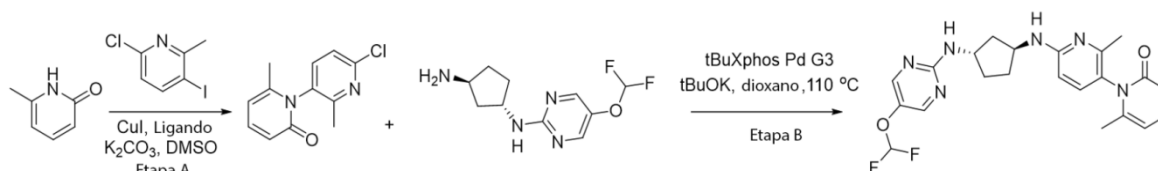
LC-MS: $[M+H]^+ = 455$. Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,22-6,85 (m, 3H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,30 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,01 (ddd, J

= 8,5, 5,3, 3,1 Hz, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,51 (ddd, J = 18,9, 13,8, 7,3 Hz, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 2H).

Ejemplo A11

Síntesis

5 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 6'-cloro-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron
10 6-metilpiridin-2(1H)-ona (2,0 g, 18,35 mmol, 1,0 eq), 6-cloro-3-yodo-2-metilpiridina (5,0 g, 20,2 mmol, 1,1 eq), yoduro de cobre(I) (1,05 g, 5,5 mmol, 0,3 eq), 8-hidroxiquinolina (0,88 g, 6,05 mmol, 0,33 eq) y carbonato de potasio (8,88 g, 64,22 mmol, 3,5 eq) en sulfóxido de dimetilo (40 mL) y se hicieron reaccionar a 140 °C durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (150 mL) para desactivar la
15 reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 0,203 g de un sólido amarillo, 6'-cloro-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 5 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 235.

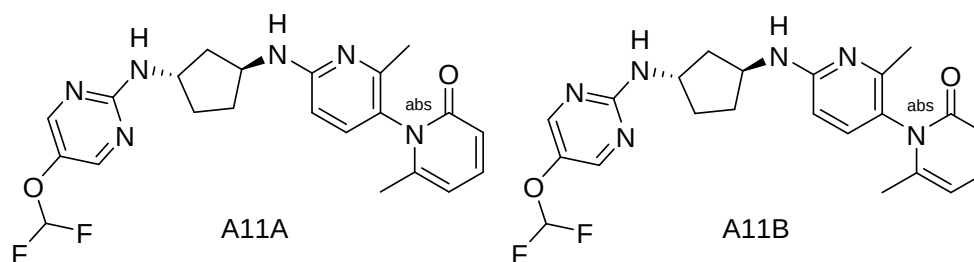
20 Etapa B: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron
6'-cloro-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,203 g, 0,86 mmol, 1,2 eq),
25 (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,24 g, 0,72 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,12 g, 0,15 mmol, 0,2 eq) y terc-butóxido de potasio (0,16 g, 1,45 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (8 mL), y la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se secó directamente mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 1/10) para obtener 0,18 g de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2',6-dimetil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

LC-MS: $[M+H]^+ = 443$. Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26–8,21 (s, 2H), 7,52–7,44 (dd, $J = 7,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,42–7,35 (dd, $J = 9,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,23–7,02 (m, 2H), 6,86–6,75 (m, 1H), 6,41–6,29 (dd, $J = 24,5, 8,9$ Hz, 2H), 6,25–6,20 (m, 1H), 4,36–4,22 (m, 2H), 2,22–2,05 (m, 2H), 1,95–1,84 (m, 8H), 1,59–1,44 (m, 2H).

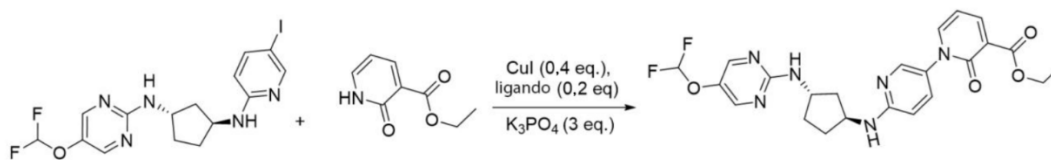
Después de la separación por SFC preparativa (método: modelo de columna IG-3: 4,6*250 mm*5 μm , fase móvil n-hexano/etanol = 20:80, caudal 0,6 mL/min, temperatura de columna 35 °C), se obtuvieron 25 mg del pico frontal (RT = 10,53 min, pureza del 99 %, se denomina A11A) y 35 mg del pico posterior (RT=12,985 min, pureza del 76 %, se denomina A11B).



Ejemplo A12

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo



Etapa

A:

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

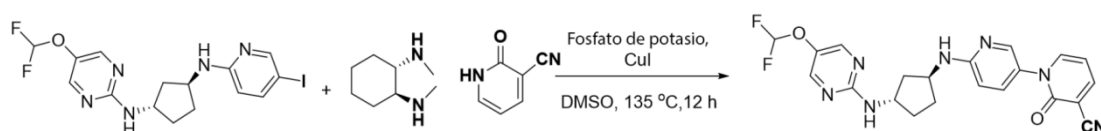
(0,642 g, 1,5 mmol, 1,0 eq), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (0,502 g, 3 mmol, 2 eq), yoduro de cobre(I) (0,114 g, 0,6 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,043 g, 0,3 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,320 g, 1,5 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (6 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

5 Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (25 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,19 g de
10 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo.

LC-MS: [M+H]⁺ = 487. Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 8,06 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 1H), 8,00–7,87 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,21–6,85 (m, 2H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,31 (h, J = 6,7 Hz, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,13 (ddt, J = 14,6, 12,4, 7,1 Hz, 2H), 1,88 (tdd, J = 13,3, 10,6, 6,4 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J = 18,6, 13,9, 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo A13

Síntesis de
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo
20



Etapa

A:

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo

25 A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,67 mmol), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (161 mg, 1,34 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (19,0 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (284,5 mg, 1,34 mmol) a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (38,2 mg, 0,20 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y luego
30

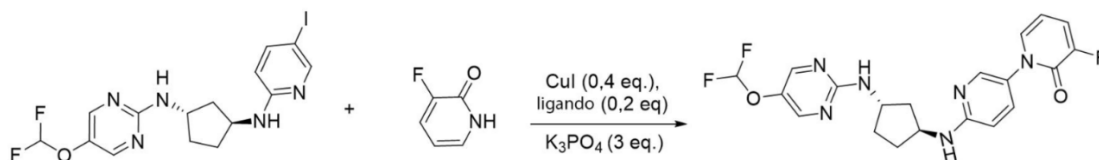
se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 18 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo.

LC-MS: $[M+H]^+ = 440$. Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24–8,20 (m, 3H), 8,06–8,03 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,99–7,96 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,51–7,42 (m, 2H), 7,23–6,84 (m, 2H), 6,57–6,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,49–6,43 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,37–4,26 (m, 2H), 2,20–2,07 (m, 2H), 1,96–1,81 (m, 2H), 1,60–1,43 (m, 2H).

Ejemplo A14

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,448 g, 1,0 mmol, 1,0 eq), 3-fluoropiridin-2(1H)-ona (0,226 g, 2,0 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,076 g, 0,4 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,029 g, 0,2 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,673 g, 3,0 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (4 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener

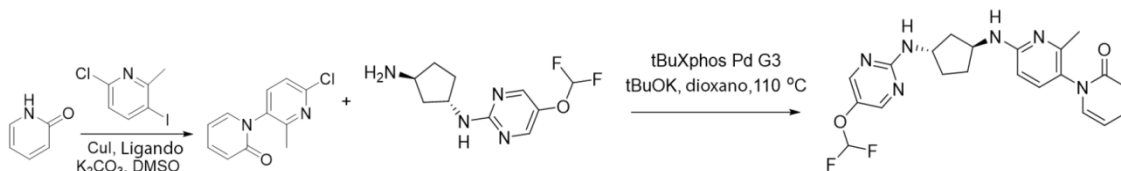
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 433$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,96 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,54–7,39 (m, 4H), 7,22–6,84 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,24 (td, $J = 7,3, 4,8$ Hz, 1H), 4,31 (h, $J = 6,8, 6,3$ Hz, 2H), 2,19–2,06 (m, 2H), 1,88 (tdd, $J = 13,2, 10,4, 6,3$ Hz, 2H), 1,58–1,45 (m, 2H).

Ejemplo A15

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 6'-cloro-2'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron piridin-2(1H)-ona (2,0 g, 21,0 mmol, 1,0 eq), 6-cloro-3-yodo-2-metilpiridina (5,85 g, 23,1 mmol, 1,1 eq), yoduro de cobre(I) (1,21 g, 6,3 mmol, 0,3 eq), 8-hidroxiquinolina (1,0 g, 6,9 mmol, 0,33 eq) y carbonato de potasio (10,1 g, 74,7 mmol, 3,5 eq) en sulfóxido de dimetilo (40 mL) y se hicieron reaccionar a 140 °C durante 2 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (150 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 0,17 g de un sólido amarillo, 6'-cloro-2'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 3,6 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 221$.

Etapa

B:

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 6'-cloro-2'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,17 g, 0,77 mmol, 1,0 eq), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,207 g, 0,84 mmol, 1,1

eq),

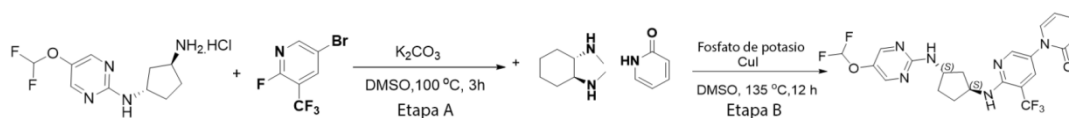
metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,12 g, 0,15 mmol, 0,2 eq) y terc-butoxido de potasio (0,17 g, 1,54 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (8 mL), y la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se secó directamente mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 1/10) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-metil-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 429$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42–7,38 (s, 2H), 6,69–6,62 (m, 3H), 6,40–6,33 (m, 1H), 6,22–5,85 (m, 2H), 5,66–5,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,56–5,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,46–5,41 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,52–3,39 (m, 2H), 1,37–1,23 (m, 2H), 1,20–1,13 (s, 3H), 1,10–0,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,77–0,60 (m, 2H).

Ejemplo A16

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-(trifluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

(1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvieron 5-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometil)piridina (500,0 mg, 2,05 mmol) y clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (626 mg, 2,25 mmol) en DMSO (10 mL). Posteriormente, se agregó K₂CO₃ (1,7 g, 12,3 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria para obtener un residuo. El residuo

resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano/acetato de etilo = 1:2) para obtener 600 mg de un producto blanco, (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (rendimiento: 62 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 468.

5 Etapa B: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-(trifluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (300 mg, 0,64 mmol), piridin-2(1H)-ona (122 mg, 1,28 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,2 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (408,5 mg, 1,92 mmol) a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (24,6 mg, 0,128 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

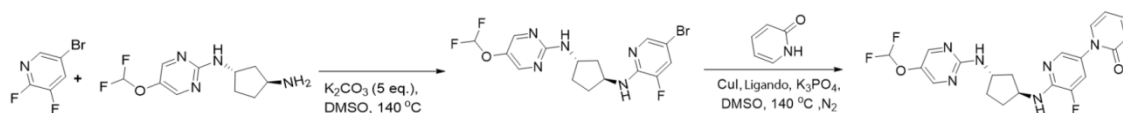
15 Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria para obtener un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-(trifluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: [M+H]⁺ = 483.

25 Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31–8,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,25–8,22 (s, 2H), 7,90–7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71–7,66 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,53–7,46 (m, 2H), 7,23–6,84 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,49–6,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35–6,28 (m, 2H), 4,76–4,65 (m, 1H), 4,39–4,29 (m, 1H), 2,18–2,06 (m, 2H), 2,04–1,90 (m, 2H), 1,70–1,49 (m, 2H).

Ejemplo A17

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

30



Etapa A: Síntesis de
(1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

5 Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 5-bromo-2,3-difluoropiridina (0,464 g, 2,4 mmol, 1,2 eq), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,488 g, 2 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (1,4 g, 10,0 mmol, 5,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (8 mL) y se hicieron reaccionar a 140 °C durante 14 horas.

10 Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 0,641 g de un sólido amarillo,
15 (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (rendimiento: 77 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 418.

Etapa B: Síntesis de
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

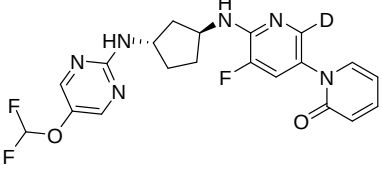
20 Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,641 g, 1,537 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,292 g, 3,08 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,117 g, 0,615 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,044 g, 0,307 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,98 g, 4,6 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo
25 (6 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de
30 etilo) para obtener

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 433$.

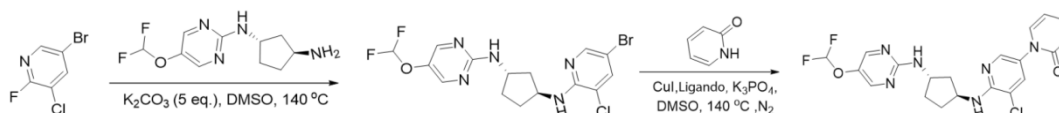
Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,60–7,42 (m, 3H), 7,22–6,84 (m, 2H), 6,50–6,42 (m, 1H), 6,28 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,50 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,33 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,18–2,07 (m, 2H), 1,99–1,89 (m, 2H), 1,65–1,49 (m, 2H).

Siguiendo los métodos de preparación del Compuesto A17 y el Compuesto A34, se preparó el Compuesto A17-D:

A17-D		Datos de RMN: RMN ^1H: δ 8,21 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,5, 6,9$ Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,19 - 6,75 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,31 (dt, $J = 1,3, 6,7$ Hz, 1H), 4,47 (quin, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,29 (quin, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 2H)
-------	---	---

Ejemplo A18

Síntesis de 5'-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 5-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (0,502 g, 2,4 mmol, 1,2 eq), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,488 g, 2 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (1,4 g, 10,0 mmol, 5,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (8 mL) y se hicieron reaccionar a 140 °C durante 14 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la

reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 0,706 g de un sólido amarillo, (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (rendimiento: 82 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 434.

Etapa B: Síntesis de 5'-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

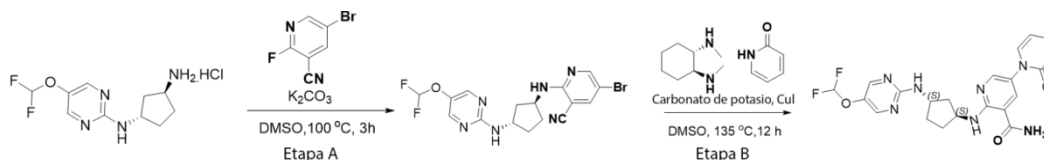
Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,706 g, 1,627 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,31 g, 3,25 mmol, 2,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,124 g, 0,65 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,046 g, 0,325 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (1,04 g, 4,9 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (6,5 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 5'-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: [M+H]⁺ = 449.

Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,7, 6,7, 2,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,49–6,43 (m, 1H), 6,29 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,56 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,12 (qt, J = 7,5, 3,6 Hz, 2H), 2,01–1,90 (m, 2H), 1,67–1,50 (m, 2H).

Ejemplo A19

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-5'-carboxamida



Etapa A: Síntesis de 5-bromo-2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)nicotinonitrilo

A temperatura ambiente, se disolvieron 5-bromo-2-fluoronicotinonitrilo (500 mg, 2,5 mmol) y clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (770 mg, 2,75 mmol) en DMSO (10 mL). Posteriormente, se agregó K₂CO₃ (1,38 g, 10,0 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 30 minutos.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano/acetato de etilo = 1:2) para obtener 700 mg de 5-bromo-2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)nicotinonitrilo (rendimiento: 66 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 425.

Etapa B: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-5'-carboxamida

A temperatura ambiente, se agregaron 5-bromo-2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)nicotinonitrilo (300 mg, 0,70 mmol), piridin-2(1H)-ona (134 mg, 1,40 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (20,0 mg, 0,14 mmol) y carbonato de potasio (195,2 mg, 1,40 mmol) a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (27,1 mg, 0,14 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases

orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener

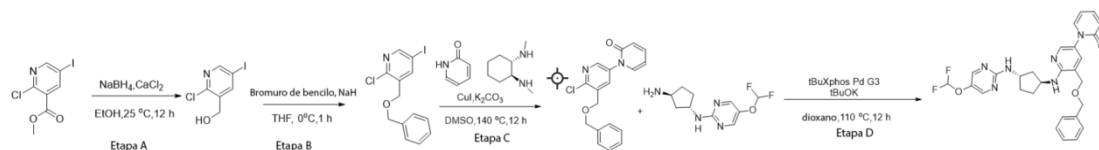
5 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-5'-carboxamida. LC-MS: $[M+H]^+ = 458$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96–8,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,28–8,22 (s, 2H), 8,20–8,18 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,09–8,00 (m, 2H), 7,70–7,65 (dd, $J = 6,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,55–7,43 (m, 3H), 7,24–6,84 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,51–6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,36–6,29 (td, $J = 6,7$, 1,4 Hz, 1H), 4,57–4,47 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,36–4,27 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,28–2,07 (m, 2H), 2,04–1,93 (m, 1H), 1,91–1,81 (m, 1H), 1,65–1,40 (m, 2H).

Ejemplo A20

Síntesis

de 5'-((benciloxi)metil)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de (2-cloro-5-yodopiridin-3-il)metanol

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron 2-cloro-5-yodonicotinato de metilo (1,0 g, 3,3 mmol) y cloruro de calcio anhidro (1,3 g, 11,5 mmol) en etanol anhidro (20 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se agregó borohidruro de sodio sólido (0,51 g, 13,2 mmol) en tandas. La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional, obteniendo 0,85 g de un sólido amarillo, (2-cloro-5-yodopiridin-3-il)metanol (rendimiento: 94,4 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 270$.

Etapa B: Síntesis de 3-((benciloxi)metil)-2-cloro-5-yodopiridina

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvió

(2-cloro-5-yodopiridin-3-il)metanol (0,85 g, 3,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL). El sistema luego se enfrió a 0 °C, y se agregó hidruro de sodio (0,16 g, 4,0 mmol, 60 % de contenido) en tandas. Después de la agitación durante 15 minutos, se agregó bromuro de bencilo (0,68 g, 3,7 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 0 °C durante una hora.

5 Después de la finalización de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 1/20) para obtener 0,95 g de un sólido
10 amarillo, 3-((benciloxi)metil)-2-cloro-5-yodopiridina (rendimiento: 84 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 360.

Etapa C: Síntesis de 5'-((benciloxi)metil)-6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron 3-((benciloxi)metil)-2-cloro-5-yodopiridina (0,95 g, 2,6 mmol), piridin-2(1H)-ona (0,5 g, 5,2 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina
15 (0,075 g, 0,52 mmol) y fosfato de potasio (0,73 g, 5,2 mmol) a DMSO (20 mL). Posteriormente, yoduro de cobre(I) (0,1 g, 0,52 mmol). Después de la finalización de la adición, se agregó el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las fases
20 orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (acetato de etilo/n-hexano = 4:1) para obtener 200 mg de un producto blanco, 5'-((benciloxi)metil)-6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 23,2 %). LC-MS: [M+H]⁺
25 = 327.

Etapa	D:	Síntesis	de
5'-((benciloxi)metil)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona			

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron
30 5'-((benciloxi)metil)-6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,2 g, 0,6 mmol), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,179 g, 0,72 mmol), metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-

il)paladio(II) (0,097 g, 0,12 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,27 g, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL), y la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

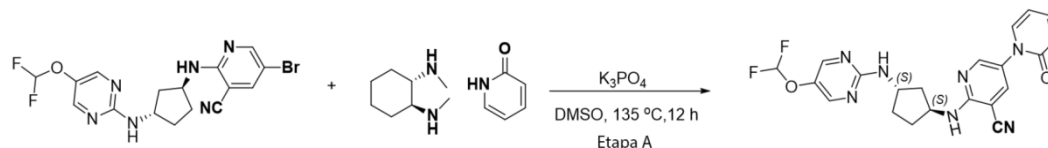
Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se secó directamente mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 1/10) para obtener 5'-((benciloxi)metil)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 535$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24–8,21 (s, 2H), 7,97–7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,64–7,60 (m, 1H), 7,52–7,44 (m, 3H), 7,41–7,27 (m, 5H), 7,23–6,84 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,48–6,43 (m, 1H), 6,31–6,25 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,96–5,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,60–4,46 (d, $J = 22,1$ Hz, 5H), 4,34–4,26 (m, 1H), 2,21–2,04 (m, 2H), 1,99–1,83 (m, 2H), 1,60–1,43 (m, 2H).

Ejemplo A21

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-5'-carbonitrilo



A temperatura ambiente, se agregaron 5-bromo-2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)nicotinonitrilo (300 mg, 0,70 mmol), piridin-2(1H)-ona (134 mg, 1,40 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (20,0 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio (300 mg, 1,40 mmol) a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (27,1 mg, 0,14 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener

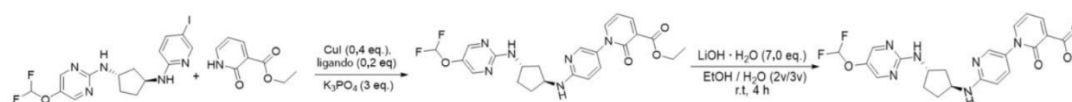
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-5'-carbonitrilo. LC-MS: $[M+H]^+ = 440$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32–8,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,25–8,22 (s, 2H), 8,08–8,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,68–7,64 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,53–7,46 (m, 2H), 7,37–7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23–6,84 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,50–6,45 (m, 1H), 6,34–6,27 (m, 1H), 4,67–4,54 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,41–4,30 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,19–2,06 (m, 2H), 2,05–1,89 (m, 2H), 1,70–1,49 (m, 2H).

Ejemplo A22

Síntesis de ácido

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico



Etapa A: Síntesis de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)- N^1 -(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)- N^3 -(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,642 g, 1,5 mmol, 1,0 eq), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (0,502 g, 3 mmol, 2 eq), yoduro de cobre(I) (0,114 g, 0,6 mmol, 0,4 eq), N^1,N^2 -dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,043 g, 0,3 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,320 g, 1,5 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (6 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (25 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,19 g de un sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo (rendimiento: 26 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 487$.

Etapa B: Síntesis de ácido

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico

A temperatura ambiente, se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo (0,140 g, 0,288 mmol, 1,0 eq) y monohidrato de hidróxido de litio (0,085 g, 2,01 mmol, 7,0 eq) en un disolvente mezclado de etanol (2 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

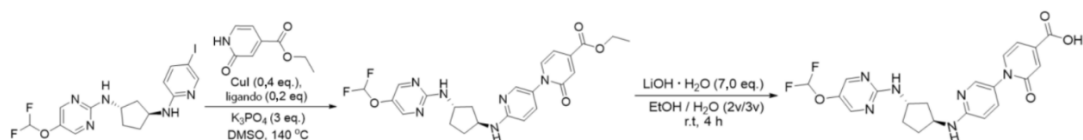
Después de la finalización de la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 6 utilizando una solución de ácido clorhídrico diluido 1 M, lo que resulta en la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo claro. El resultado se filtró para obtener ácido

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico. LC-MS: $[M+H]^+ = 459$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,36 (s, 1H), 8,44 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H), 8,40–8,12 (m, 3H), 8,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,66–7,42 (m, 2H), 7,22–6,84 (m, 2H), 6,76 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,46–4,24 (m, 2H), 2,27–2,04 (m, 2H), 2,03–1,78 (m, 2H), 1,52 (tt, $J = 13,9, 7,4$ Hz, 2H).

Ejemplo A23

Síntesis de ácido 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carboxílico



Etapas

A:

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carboxilato de etilo

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,642 g, 1,5 mmol, 1,0 eq), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de etilo (0,502 g, 3 mmol, 2 eq), yoduro de cobre(I) (0,114 g, 0,6 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,043 g, 0,3 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (0,320 g, 1,5 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (6 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (25 mL) para desactivar la

reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,146 g de un sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carboxilato de etilo (rendimiento: 22 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 487$.

Etapa B: Síntesis de ácido 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carboxílico

A temperatura ambiente, se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carboxilato de etilo (0,103 g, 0,211 mmol, 1,0 eq) y monohidrato de hidróxido de litio (0,085 g, 2,01 mmol, 7,0 eq) en un disolvente mezclado de etanol (2 mL) y agua (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

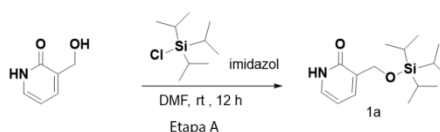
Después de la finalización de la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 6 utilizando una solución de ácido clorhídrico diluido 1 M, lo que resulta en la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo claro. El resultado se filtró para obtener ácido

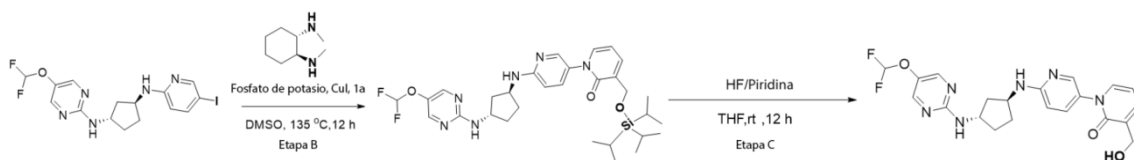
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carboxílico. LC-MS: $[M+H]^+ = 459$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,68 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,37–6,78 (m, 3H), 6,60 (dt, $J = 7,0, 3,1$ Hz, 2H), 4,31 (h, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,13 (dq, $J = 20,4, 7,3, 6,4$ Hz, 2H), 1,90 (dq, $J = 17,5, 6,6$ Hz, 2H), 1,53 (qd, $J = 14,7, 13,2, 8,0$ Hz, 2H).

Ejemplo A24

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(hidroximetil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona





Etapa A: Síntesis de 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-2(1H)-ona

A temperatura ambiente, se agregó 3-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona (0,5 g, 4,0 mmol) a DMF anhidro (10 mL). Posteriormente, se agregaron imidazol (0,54 g, 4,0 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (2,0 g, 5,2 mmol) al sistema. Después de purgar con nitrógeno dos veces, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (40 mL) al sistema, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con solución salina saturada (30 mL) y dos veces con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secaron, y se secaron mediante evaporación rotatoria. Sin purificación adicional, se obtuvo 1,05 g de un líquido amarillo pálido, 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-2(1H)-ona, (rendimiento: 93 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 282$.

Etapa B: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,67 mmol), 3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)piridin-2(1H)-ona (378 mg, 1,34 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (19,0 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (284,5 mg, 1,34 mmol) a DMSO (8 mL). Posteriormente, se agregó yoduro de cobre(I) (38,2 mg, 0,20 mmol). Después de la finalización de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 130 mg de un producto blanco, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 32 %). LC-MS: $[M+Na]^+ = 623$.

Etapa C: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(hidroximetil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

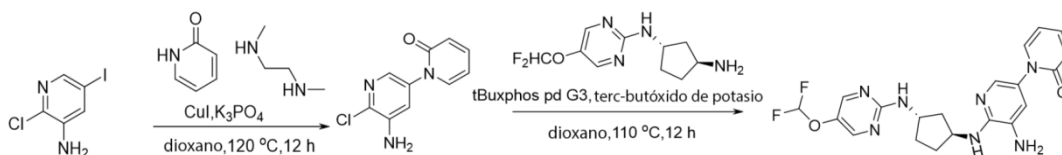
A temperatura ambiente, se disolvió 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (130 mg) en tetrahidrofurano (5 mL). Posteriormente, se agregó solución de fluoruro de piridinio (2,5 mL), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó primero con 20 mL de agua, luego se agregó lentamente solución acuosa de carbonato de potasio 2 M para ajustar el PH a aproximadamente 6. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3), se secó, y se secó mediante evaporación rotatoria. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(hidroximetil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 445$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43–7,37 (s, 2H), 7,10–7,07 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,70–6,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 6,58–6,53 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,40–6,00 (m, 2H), 5,72–5,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,52–5,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,30–4,25 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,53–3,42 (d, $J = 5,8$ Hz, 4H), 1,37–1,24 (m, 2H), 1,12–0,98 (m, 2H), 0,76–0,62 (m, 2H).

Ejemplo A25

Síntesis de 5'-amino-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 5'-amino-6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron piridin-2(1H)-ona (0,82 g, 8,65 mmol, 1,1 eq), 2-cloro-5-yodopiridin-3-amina (2,0 g, 7,87 mmol, 1,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,30 g, 1,57 mmol, 0,2 eq), N^1,N^2 -dimetiletano-1,2-diamina (0,27 g, 3,14 mmol, 0,4 eq) y fosfato de potasio (5,0 g, 23,61 mmol, 3,0 eq) a 1,4-dioxano (20 mL). La solución se purgó con nitrógeno

tres veces, luego se hizo reaccionar a 120 °C durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (100 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 0,6 g de un sólido gris, 5'-amino-6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 34 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 222.

Etapa B: Síntesis de 5'-amino-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron 5'-amino-6'-cloro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,6 g, 2,7 mmol, 1,0 eq), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,66 g, 2,7 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,43 g, 0,54 mmol, 0,2 eq) y terc-butoxido de potasio (0,60 g, 5,4 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (12 mL). La solución se purgó con nitrógeno tres veces, luego se hizo reaccionar a 110 °C durante 12 horas.

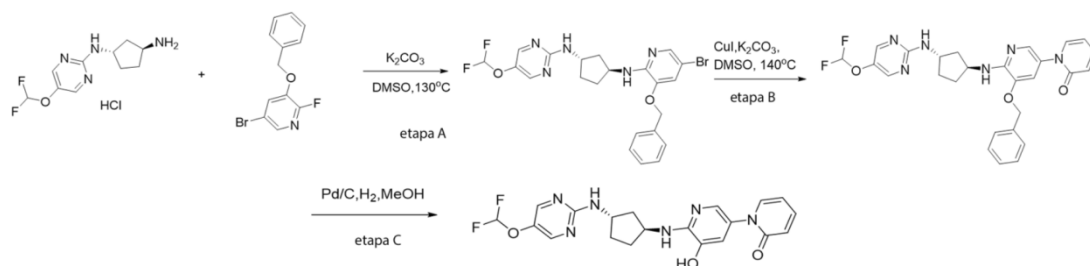
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 10/1) para obtener 0,25 g de un sólido gris, 5'-amino-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 21,5 %).

LC-MS: [M+H]⁺ = 430. Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25–8,22 (s, 2H), 7,56–7,52 (m, 1H), 7,50–7,42 (m, 2H), 7,30–7,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,23–6,84 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,68–6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,44–6,39 (m, 1H), 6,26–6,21 (m, 1H), 5,79–5,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,07–5,01 (s, 2H), 4,50–4,41 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,37–4,29 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,25–2,06 (m, 2H), 1,97–1,86 (m, 2H), 1,60–1,48 (m, 2H).

Ejemplo A26

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-hidroxi-2H-[1,3'-

bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentan-1,3-diamina

Se disolvió clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (200 mg, 0,712 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron 3-(benciloxi)-5-bromo-2-fluoropiridina (201 mg, 0,712 mmol) y carbonato de potasio (412 mg, 3,56 mmol). Bajo protección de nitrógeno, el sistema de reacción se calentó lentamente a 130 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano → diclorometano/metanol (10/1)) para obtener 0,2 g de un aceite amarillo, (1S,3S)-N¹-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentan-1,3-diamina. LC-MS: $[M+H]^+ = 506$.

Etapa B: Síntesis de 5'-(benciloxi)-6'-((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se disolvió (1S,3S)-N¹-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentan-1,3-diamina (0,2 g, 0,395 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron 2-piridona (56 mg, 0,592 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (11 mg, 0,079 mmol), yoduro de cobre(I) (30 mg, 0,158 mmol) y carbonato de potasio (109 mg, 0,79 mmol). Bajo protección de nitrógeno, el sistema de reacción se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

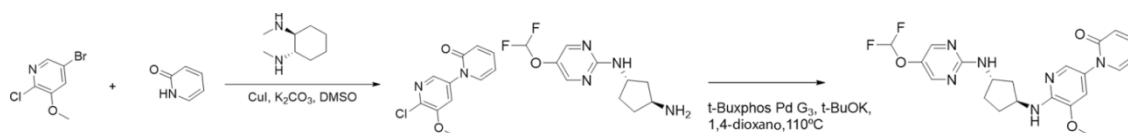
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo

Se disolvió 5'-(benciloxi)-6'-((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (100 mg, 0,192 mmol) en metanol (5 mL). Se agregó 10 % de paladio sobre carbono (20 mg). Bajo protección de hidrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente.

Después de la finalización de la reacción, el sólido se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna C18 en fase inversa (agua → acetonitrilo) para obtener 27 mg de un sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-hidroxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 431$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,58 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 10,4, 5,4, 2,2$ Hz, 3H), 7,22–6,79 (m, 2H), 6,47–6,39 (m, 1H), 6,26 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,46 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,19–2,04 (m, 2H), 1,91 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,54 (tdd, $J = 13,1, 9,0, 5,9$ Hz, 2H).

Síntesis de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-metoxi-2H-[1,3'-
25 bipyridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 6'-cloro-5'-metoxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron piridin-2(1H)-ona (0,94 g, 9,89 mmol, 1,1 eq), 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (2,0 g, 8,99 mmol, 1,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,34 g, 1,8 mmol, 0,2 eq), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,38 g, 2,7 mmol, 0,3 eq) y

carbonato de potasio (2,48 g, 17,98 mmol, 2,0 eq) a sulfóxido de dimetilo (20 mL). La solución se purgó con nitrógeno tres veces, luego se hizo reaccionar a 140 °C durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (100 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 0,6 g de un sólido amarillo, 6'-cloro-5'-metoxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 28 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 237$.

Etapa	B:	Síntesis	de
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-metoxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona			

A temperatura ambiente, se agregaron 6'-cloro-5'-metoxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,6 g, 2,54 mmol, 1 eq), (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,62 g, 2,54 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,4 g, 0,51 mmol, 0,2 eq) y terc-butóxido de potasio (0,57 g, 5,08 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (10 mL). La solución se purgó con nitrógeno tres veces, luego se hizo reaccionar a 110 °C durante 12 horas.

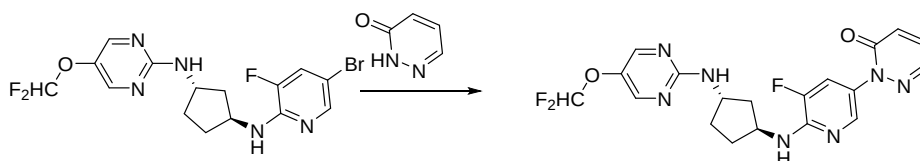
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El sólido se lavó tres veces con acetato de etilo, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (eluyente: acetonitrilo/agua, 45 % de acetonitrilo) para obtener 0,5919 g de un sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-metoxi-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 52 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 445$.

Datos de RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 2H), 7,62 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,53–7,44 (m, 2H), 7,25–6,83 (m, 2H), 6,45 (dt, J = 9,2, 1,0 Hz, 1H), 6,28 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,51 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,11 (dq, J = 17,6, 7,1, 5,9 Hz, 2H), 1,92 (td, J = 6,8, 1,7 Hz, 2H), 1,68–1,44 (m, 2H).

Ejemplo A28

Síntesis	de
----------	----

2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona



A

20 °C,

se

disolvieron

5 (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,4 g, 0,9558 mmol), piridazin-3(2H)-ona (275 mg, 2,867 mmol) y fosfato de potasio (608,5 mg, 2,867 mmol) en DMSO (20 mL). Se agregaron CuI (72,8 mg, 0,3823 mmol) y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (27,19 mg, 0,191 mmol). La mezcla se purgó con N₂ tres veces, luego se calentó a 130 °C y se agitó durante la noche bajo una atmósfera de N₂.

La mezcla de reacción se filtró, se lavó con 50 mL de EA, y luego se agregaron 50 mL de agua. La mezcla se extrajo con EA (30 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para obtener un sólido marrón, que se purificó además mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener un sólido amarillo, 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona (213 mg, 51,4 % de rendimiento).

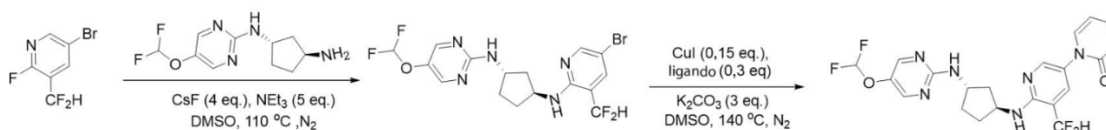
LC-MS: [M+H]⁺ = 434. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 8,07–8,00 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 7,56–7,45 (m, 2H), 7,24–6,83 (m, 3H), 4,51 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,12 (ddt, J = 15,7, 12,0, 6,0 Hz, 2H), 1,94 (dq, J = 10,7, 6,5 Hz, 2H), 1,69–1,42 (m, 2H).

Ejemplo A29

Síntesis

de

25 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-(difluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de
(1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclope
ntano-1,3-diamina

5 Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron
(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (1,16 g, 4,77 mmol, 1,0
eq), 5-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoropiridina (1,287 g, 5,72 mmol, 1,2 eq), fluoruro de cesio
(2,90 g, 19,08 mmol, 4,0 eq) y trietilamina (2,41 g, 23,85 mmol, 5,0 eq) en sulfóxido de dimetilo
(19 mL). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 110 °C y se hizo reaccionar durante la
noche.

10 Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se
diluyó con acetato de etilo (100 mL), y se filtró para eliminar impurezas sólidas. Se agregó
solución salina saturada (75 mL) para extracción. La fase acuosa separada se extrajo además con
acetato de etilo (75 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión
reducida hasta secado. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de
15 gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 3/1) para obtener 1,89 g de un sólido amarillo,
(1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclope
ntano-1,3-diamina (rendimiento: 88 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 450.

Etapa B: Síntesis de
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-(difluorometil)-2
20 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron
(1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclope
ntano-1,3-diamina (1,0 g, 2,23 mmol, 1,0 eq), 2-hidroxipiridina (0,424 g, 4,46 mmol, 2,0 eq),
yoduro de cobre(I) (0,064 g, 0,335 mmol, 0,15 eq), N¹,N²-bis(2-tienilmetil)etanodiamida
25 (0,188 g, 0,669 mmol, 0,3 eq) y carbonato de potasio (0,923 g, 6,69 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido
de dimetilo (9 mL). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 140 °C y se hizo reaccionar
durante la noche.

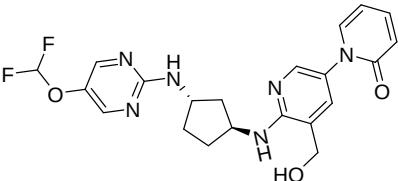
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se
diluyó con acetato de etilo (75 mL), y se filtró para eliminar impurezas sólidas. Se agregó
30 solución salina saturada (50 mL) para extracción. La fase acuosa separada se extrajo además con
acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión
reducida hasta secado. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,148 g de un sólido amarillo claro, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-(difluorometil)-2 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 14,3 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 465$.

RMN de protón: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,16 (dd, J = 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,71–7,62 (m, 2H), 7,50 (ddd, J = 8,9, 6,5, 2,0 Hz, 2H), 7,31–6,85 (m, 2H), 6,54–6,43 (m, 2H), 6,29 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,58 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 4,33 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 2,21–2,07 (m, 2H), 1,94 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,62–1,49 (m, 2H).

Ejemplo A30

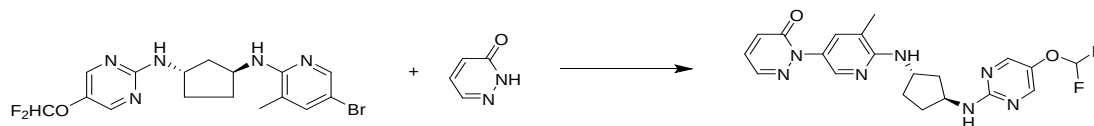
Siguiendo el método del Ejemplo de Preparación anterior, se preparó el Compuesto A30:

No.	Formula estructural	LC-MS: $[M+H]^+$	RMN
A30		445	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28–8,20 (s, 2H), 7,92–7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64–7,37 (m, 4H), 7,24–6,83 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,49–6,41 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31–6,24 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,03–5,97 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,45–5,38 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,57–4,46 (m, 1H), 4,44–4,37 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,36–4,26 (m, 1H), 2,24–2,04 (m, 2H), 2,01–1,85 (m, 2H), 1,61–1,46 (m, 2H).

10 Ejemplo A31

Síntesis

de 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-metilpiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona



15 A 25 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,729 mmol), piridazin-3(2H)-ona (76,6 mg, 0,797 mmol), fosfato de potasio

(446 mg, 1,46 mmol), yoduro de cobre(I) (30 mg, 0,146 mmol) y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (42 mg, 0,292 mmol) en DMSO (10 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas.

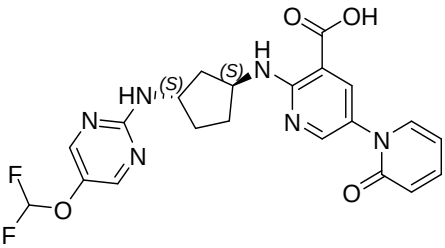
Se agregó agua (50 mL), seguida por extracción con EA (50 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL), y se concentraron para obtener el producto crudo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo:agua = 5:95 a 60:40) para obtener 130 mg de un sólido blanco, 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-metilpiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona (0,123 g, 41,8 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]⁺ = 430.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 8,04–7,98 (m, 2H), 7,51–7,42 (m, 2H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,07–6,99 (m, 1H), 5,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 4,33 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,23–2,07 (m, 4H), 1,95 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,56 (tdd, J = 16,0, 9,3, 4,6 Hz, 2H).

Siguiendo el método mencionado anteriormente, se preparó el Compuesto A31D: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 2H), 8,01 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,26 – 6,81 (m, 2H), 5,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 5H), 1,95 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 2H).

Ejemplo A32

Siguiendo el método del Ejemplo de Preparación anterior, se preparó el Compuesto A32:

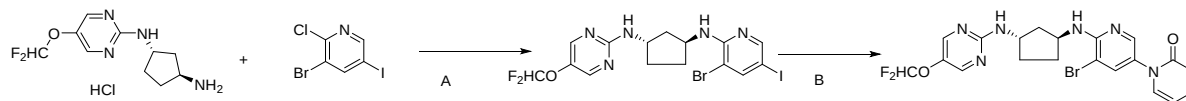
A32		LC-MS: [M+H] ⁺ =459	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66–8,50 (s, 1H), 8,27–8,19 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 8,05–7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69–7,63 (m, 1H), 7,57–7,46 (m, 2H), 7,23–6,83 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,49–6,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33–6,26 (m, 1H), 4,62–4,51 (m, 1H), 4,39–4,27 (m, 1H), 2,28–2,08 (m, 2H), 2,06–1,84 (m, 2H), 1,65–1,44 (m, 2H).
-----	---	--------------------------------------	---

Ejemplo A33

Síntesis

5'-bromo-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-b

ipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

(1S,3S)-N¹-(3-bromo-5-yodopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A

20 °C,

se

agregaron

clorhidrato

de

(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (590 mg, 2,10 mmol), 3-bromo-2-cloro-5-yodopiridina (1,00 g, 3,15 mmol), carbonato de potasio (0,87 g, 6,30 mmol) y DMSO (20 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 mL. La mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Se agregó agua (50 mL), seguida por extracción con EA (30 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL), y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:3) para obtener un sólido amarillo, (1S,3S)-N¹-(3-bromo-5-yodopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (460 mg, 41,6 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]⁺ = 526.

Etapa

B:

Síntesis

de

5'-bromo-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-b ipiridin]-2-ona

Se

agregaron

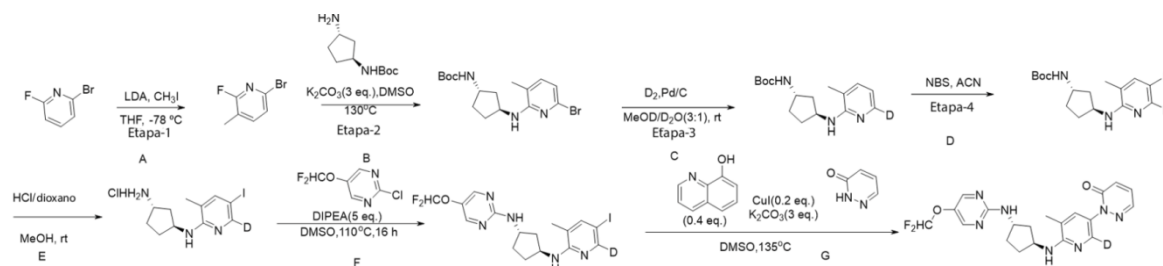
(1S,3S)-N¹-(3-bromo-5-yodopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (360 mg, 0,68 mmol), 1,2-dihidropiridin-2-ona (0,19 g, 2,04 mmol), fosfato de potasio (0,14 g, 0,68 mmol), trans-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,039 g, 0,27 mmol), CuI (0,052 g, 0,27 mmol) y DMSO (10 mL) a un matraz de reacción. La mezcla se calentó a 130 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Se agregó agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 5). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 10/1) para obtener 130 mg de producto crudo, que se purificó además mediante cromatografía preparativa para obtener el producto, 5'-bromo-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-b

ipiridin]-2-ona (25 mg, Rendimiento 7,41 %) como un sólido blanco. LC-MS: $[M+H]^+ = 493$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,49–6,44 (m, 1H), 6,29 (ddd, $J = 8,9, 5,1, 1,8$ Hz, 2H), 4,54 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,39–4,30 (m, 1H), 2,21–2,06 (m, 2H), 2,03–1,92 (m, 2H), 1,69–1,50 (m, 2H).

Ejemplo A34 (Compuesto A31D)

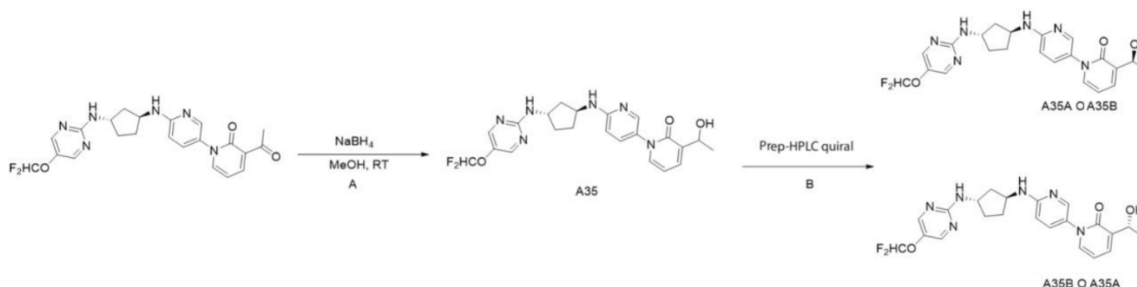


Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 2H), 8,01 (dd, $J = 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,52–7,43 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,26–6,81 (m, 2H), 5,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,55 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,22–2,06 (m, 5H), 1,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,66–1,48 (m, 2H).

Ejemplo A35

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(1-hidroxietil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (Compuesto A35)



Etapa

A:

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(1-hidroxietil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A

temperatura

ambiente,

se

disolvió

3-acetil-1-(6-{[(1S,3S)-3-[(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino]ciclopentil]amino}piridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (800 mg, 1,75 mmol) en metanol (10 mL). Se agregó borohidruro de sodio (86,06 mg, 2,27 mmol), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 1 hora.

Después de la finalización de la reacción, se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 mL) para desactivar la reacción. La mezcla luego se concentró mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (ACN/H₂O, 40 % de ACN) para obtener una mezcla de color amarillo claro de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(1-hidroxietil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (570 mg, rendimiento 70 %).

	Etapa	B:	Síntesis	de
10	2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona		6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-((S)-1-hidroxietil)-	y
			6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-((R)-1-hidroxietil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona	

La mezcla obtenida a partir de la Etapa A se sometió a separación quiral (modelo de columna: CHIRALCEL OD-H 5 um 10 mm*250 mm; fase móvil: n-hexano/etanol = 70:30; caudal: 5 mL/min; temperatura de columna: 30 °C) para obtener un pico frontal sólido blanco (RT=12,69 min) y un pico posterior de 213 mg (RT=16,03 min). LC-MS: [M+H]⁺ = 459.

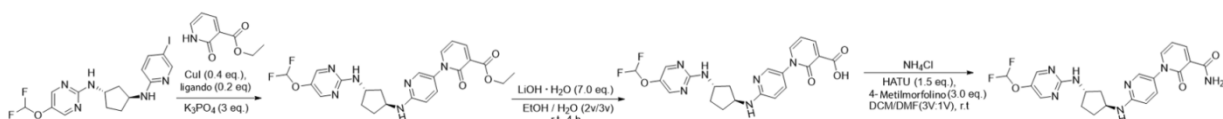
Datos de RMN:

Compuesto con RT=12,69 min: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 2H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,58–7,45 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,26–6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,71 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (p, J = 8,1, 7,5 Hz, 2H), 1,90 (hept, J = 6,9 Hz, 2H), 1,53 (d, J = 21,6 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto con RT=16,03 min: RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 2H), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,8, 7,2, 2,2 Hz, 3H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,25–6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,32 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,30 (p, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21–2,04 (m, 2H), 1,98–1,80 (m, 2H), 1,52 (td, J = 13,1, 11,9, 6,9 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo A36

	Síntesis	de
30	6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida	



Etapa

A:

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo

5 Bajo protección de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (6,71 g, 15 mmol, 1,0 eq), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de etilo (5,01 g, 30 mmol, 2 eq), yoduro de cobre(I) (1,14 g, 6,0 mmol, 0,4 eq), N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,43 g, 3,0 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (9,55 g, 45 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (60 mL), y la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (150 mL) para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (250 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 2,92 g de un sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo. LC-MS: [M+H]⁺ = 487.

Etapa

B:

Síntesis

de

ácido

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico

A temperatura ambiente, se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxilato de etilo (2,92 g, 6,37 mmol, 1,0 eq) y monohidrato de hidróxido de litio (1,90 g, 44,6 mmol, 7,0 eq) en un disolvente mezclado de etanol (6 mL) y agua (9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 6 utilizando una solución de ácido clorhídrico diluido 1 M, lo que resulta en la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo claro. El resultado se filtró para obtener 2,63 g de ácido 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico.

idina]-3-carboxílico. LC-MS: $[M+H]^+ = 459$.

Etapa C: Síntesis de
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida

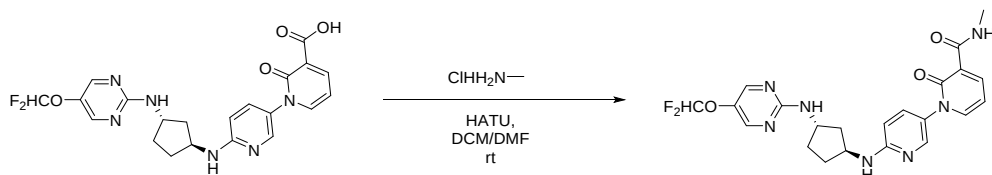
5 A temperatura ambiente, se disolvieron ácido
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico (0,25 g, 0,44 mmol, 1,0 eq), hexafluorofosfato de
O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,251 g, 0,66 mmol, 1,5 eq) y
N-metilmorfolina (0,135 g, 1,32 mmol, 3,0 eq) en un disolvente mezclado de diclorometano
10 (3 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos.
Posteriormente, se agregó cloruro de amonio (0,036 g, 0,66 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida
mediante evaporación rotatoria. El producto crudo resultante se disolvió en una cantidad
15 apropiada de sulfóxido de dimetilo y se purificó mediante columna de fase inversa C18 (120 g de
especificación, fase móvil: acetonitrilo/agua) para obtener 140 mg de un sólido rojo,
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida (70 % de rendimiento). LC-MS: $[M+H]^+ = 458$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J =$
20 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,05 – 7,92 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H),
7,22 – 6,85 (m, 2H), 6,62 – 6,49 (m, 2H), 4,32 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,13 (tt, $J = 11,9, 7,0$ Hz, 2H),
1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,52 (ddt, $J = 18,9, 14,1, 6,3$ Hz, 2H).

Ejemplo A37

Síntesis de
25 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-N-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida



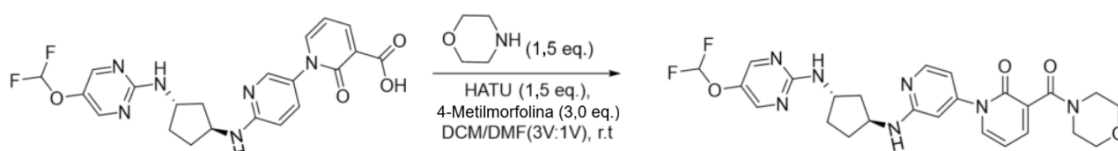
A temperatura ambiente, se disolvió ácido
6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida

idina]-3-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol) en DCM/DMF (6/2 mL). Se agregaron HATU (150 mg, 0,42 mmol) y N-metilmorfolina (200 µL, 2,9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se agregó clorhidrato de metilamina (30 mg, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

5 Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa (CAN/H₂O = 40 %) para obtener un sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-N-metil-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida, rendimiento 81,27 %. LC-MS: [M+H]⁺ = 472. RMN ¹H (400
10 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,97 (dd, J = 7,8, 2,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 7,25 – 6,70 (m, 2H), 6,61 – 6,51 (m, 2H), 4,33 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,98 – 1,81 (m, 2H), 1,53 (td, J = 13,7, 11,9, 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo A38

15 Síntesis de 2'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(morfolina-4-carbonil)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona



A temperatura ambiente, se disolvieron ácido
20 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxílico (0,25 g, 0,44 mmol, 1,0 eq), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,251 g, 0,66 mmol, 1,5 eq) y N-metilmorfolina (0,135 g, 1,32 mmol, 3,0 eq) en un disolvente mezclado de diclorometano (3 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos.
25 Posteriormente, se agregó morfolina (0,058 g, 0,66 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida mediante evaporación rotatoria. El producto crudo resultante se disolvió en una cantidad apropiada de sulfóxido de dimetilo y se purificó mediante columna de fase inversa C18 (120 g de

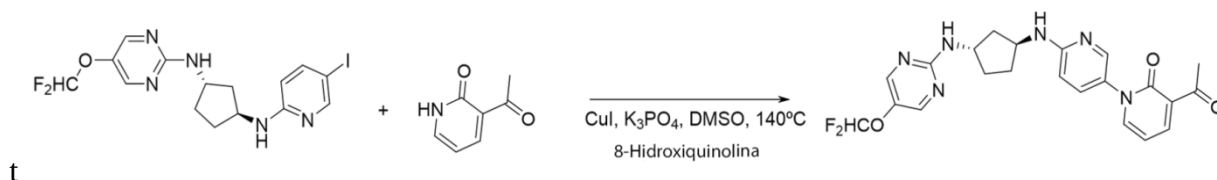
especificación, fase móvil: acetonitrilo/agua) para obtener 164 mg de un sólido amarillo claro, 2'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(morfolina-4-carbonil)-2H-[1,4'-bipiridin]-2-ona (71 % de rendimiento). LC-MS: $[M+H]^+ = 528$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,63 – 7,37 (m, 3H), 7,23 – 6,85 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,30 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,56 (ddt, $J = 12,6, 9,0, 5,0$ Hz, 6H), 3,25 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 2,20 – 2,04 (m, 2H), 1,88 (tdd, $J = 13,2, 10,4, 6,3$ Hz, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H).

Ejemplo A39

Síntesis

3-acetil-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (2,75 g, 6,15 mmol), 3-acetil-1,2-dihidropiridin-2-ona (1,69 g, 12,3 mmol), yoduro de cobre(I) (0,23 g, 1,23 mmol), 8-hidroxiquinolina (0,36 g, 2,46 mmol) y fosfato de potasio (3,92 g, 18,45 mmol) a sulfóxido de dimetilo (20 mL). La mezcla se purgó con nitrógeno tres veces, y luego se calentó en un baño de aceite a 140 °C y se hizo reaccionar durante 8 horas.

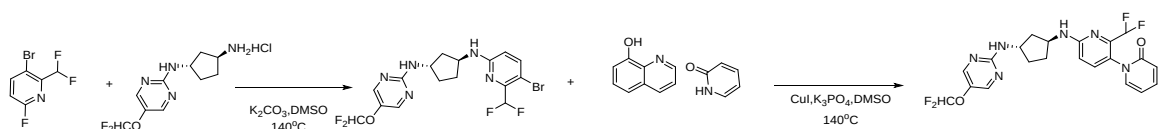
Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, y el sólido se lavó con acetato de etilo (3 × 50 mL). Se agregó agua (150 mL) al filtrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (3 × 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 0/100 %, V/V) para obtener un sólido amarillo verdoso, 3-acetil-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (1,51 g, Rendimiento 51,11 %, Pureza 95 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 457$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (s, 2H), 8,07 (dd, $J = 7,3, 2,2$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 6,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J =$

8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,26 – 6,82 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,32 (h, J = 6,7 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,23 – 2,06 (m, 2H), 1,89 (tdd, J = 13,2, 10,5, 6,3 Hz, 2H), 1,52 (ddt, J = 16,4, 14,0, 9,2 Hz, 2H).

Ejemplo A40

5 Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-(difluorometil)-2 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

10 (1S,3S)-N¹-(5-bromo-6-(difluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvió clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (500 mg, 1,5 mmol) en DMSO (10 mL). Se agregaron 3-bromo-2-(difluorometil)-6-fluoropiridina (382 mg, 1,7 mmol) y carbonato de potasio (1,2 g, 8,6 mmol). Bajo protección de nitrógeno, el sistema de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex = 1:1, 50 %) para obtener 635 mg de un sólido amarillo, (1S,3S)-N¹-(5-bromo-6-(difluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (rendimiento: 94,3 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 450.

Etapa

B:

Síntesis

de

25 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-(difluorometil)-2 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se disolvió (1S,3S)-N¹-(5-bromo-6-(difluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (615 mg, 1,23 mmol) en DMSO (10 mL). Se agregaron piridin-2(1H)-ona (351 mg, 3,7 mmol), 8-hidroxiquinolina (53 mg, 0,369 mmol), yoduro de cobre(I) (70 mg, 0,37 mmol) y carbonato de potasio (389 mg, 2,46 mmol). Bajo protección de nitrógeno, el

sistema de reacción se calentó lentamente a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

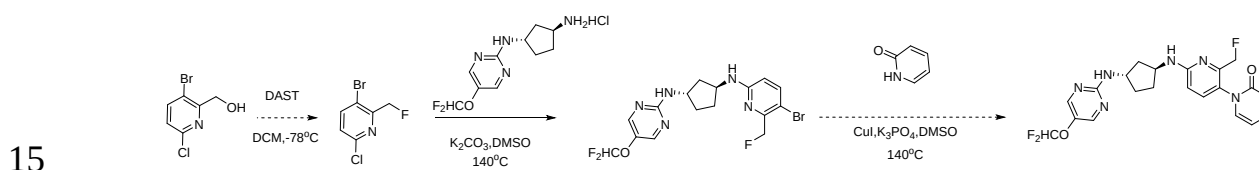
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ACN/H₂O = 50 %). Liofilización para obtener 24 mg de un producto sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-(difluorometil)-2 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 44 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 465. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,33 (m, 2H), 6,29 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,34 – 4,29 (m, 2H), 2,26 – 2,05 (m, 2H), 1,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,53 (s, 2H).

Ejemplo A41

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-(fluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 3-bromo-6-cloro-2-(fluorometil)piridina

A temperatura ambiente, se disolvió (3-bromo-6-cloropiridin-2-il)metanol (500 mg, 2,45 mmol) en DCM (20 mL). En condiciones de baño de hielo, se agregó DAST (789 µL, 4,90 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas.

20 Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex = 1:9, 10 %) para obtener 420 mg de un líquido oleoso amarillo, 3-bromo-6-cloro-2-(fluorometil)piridina (rendimiento: 82,8 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 207.

25 Etapa B: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-bromo-6-(fluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvió clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (380 mg, 1,55 mmol) en

DMSO (10 mL). Se agregaron 3-bromo-6-cloro-2-(fluorometil)piridina (420 mg, 1,87 mmol) y carbonato de potasio (1,29 g, 9,4 mmol). Bajo protección de nitrógeno, el sistema de reacción se calentó a 140 °C y se agitó durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex = 1:1, 50 %) para obtener 206 mg de un líquido oleoso amarillo, (1S,3S)-N¹-(5-bromo-6-(fluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (rendimiento: 30,6 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 433.

Etapa C: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-(fluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se disolvió (1S,3S)-N¹-(5-bromo-6-(fluorometil)piridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (189 mg, 0,44 mmol) en DMSO (10 mL). Se agregaron piridin-2(1H)-ona (130 mg, 1,3 mmol), 8-hidroxiquinolina (53 mg, 0,369 mmol), yoduro de cobre(I) (25 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (120 mg, 0,88 mmol). Bajo protección de nitrógeno, el sistema de reacción se calentó lentamente a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (ACN/H₂O = 50 %). Liofilización para obtener 20 mg de un producto sólido amarillo, 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2'-(fluorometil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (rendimiento: 10 %).

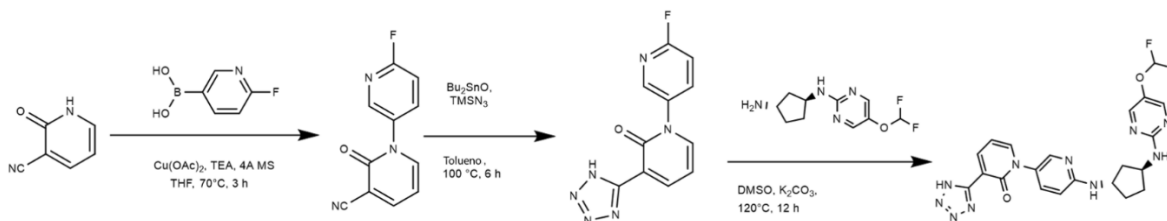
LC-MS: [M+H]⁺ = 447. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 2H), 8,09 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,7, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,74 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 47,9 Hz, 2H), 4,29 (dq, J = 18,4, 6,8 Hz, 2H), 2,14 (ddd, J = 21,9, 10,6, 4,8 Hz, 2H), 1,90 (td, J = 6,8, 3,0 Hz, 2H), 1,52 (ddt, J = 18,8, 12,8, 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo A42

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(1H-tetrazol-5-il)-

2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Ruta Sintética



Etapa A: Síntesis de 6'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo

5 Se disolvieron 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carbonitrilo (6,50 g, 54,1 mmol, 1 eq), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (15,3 g, 108 mmol, 2 eq), acetato de cobre(II) (19,7 g, 108 mmol, 2 eq) y trietilamina (27,4 g, 271 mmol, 5 eq) en tetrahidrofurano (150 mL), y luego se agregaron tamices moleculares 4A (1,00 g). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,323 min). La mezcla de reacción se
10 filtró a través de tierra de diatomeas, y la torta de filtro se lavó con diclorometano varias veces. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo (450 mg, 2,09 mmol, rendimiento 3,86 %). MS (ESI) m/z [M+1]⁺ = 216,1.

15 Etapa B: Síntesis de 6'-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 6'-Fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo (350 mg, 1,63 mmol, 1 eq), azida de trimetilsililo (562 mg, 4,88 mmol, 3 eq) y óxido de dibutilestaño (203 mg, 813 μmol, 2,5 eq) en tolueno (10 mL), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,342 min). La mezcla de reacción se concentró
20 bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μm; Fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; Gradiente: 5 % a 38 % de B por min) para obtener 6'-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (180 mg, 697 μmol, rendimiento 42,9 %). MS (ESI) m/z [M+1]⁺ = 259,1.

25 Etapa C: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 6'-fluoro-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (180 mg, 697 μmol,

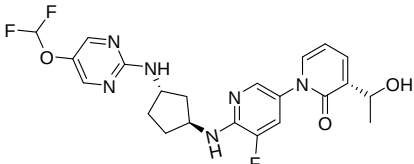
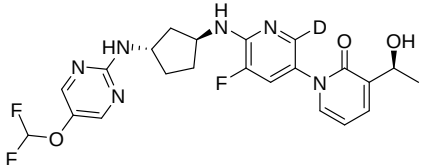
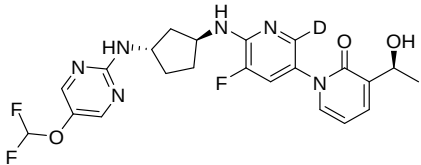
1 eq), clorhidrato de (1S,3S)-N³-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]ciclopentano-1,3-diamina (235 mg, 837 μ mol, 1,2 eq, sal de clorhidrato) y carbonato de potasio (289 mg, 2,09 mmol, 3 eq) en sulfóxido de dimetilo (10 mL), y luego la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,396 min). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μ m; Fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; Gradiente: 0 % a 25 % de B por 10 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-3-(1H-tetrazol-5-il)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (68,0 mg, 134 μ mol, 19,3 % de rendimiento, 95,4 % de pureza).

RT = 0,396 min, MS (ESI) m/z [M+1]⁺ = 483,2, RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,0, 6,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,24 - 6,82 (m, 2H), 6,61 - 6,52 (m, 2H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 2H).

15 Ejemplo A43

Con referencia al método de preparación mencionado anteriormente, se prepararon el Compuesto A43 y sus isómeros A43A, A43B, A43A-D y A43B-D:

	Fórmula estructural	Datos de RMN
A43		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 – 8,21 (s, 2H), 7,84 – 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 3H), 7,49 – 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,22 – 7,01 (d, J = 73,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 6,36 – 6,30 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,11 – 5,07 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,29 – 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
A43A o A43B		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 – 8,20 (s, 2H), 7,85 – 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,48 – 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 – 6,82 (m, 2H), 6,36 – 6,29 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12

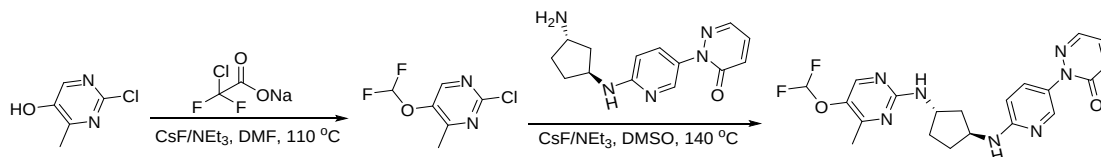
		– 5,07 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,76 – 4,67 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,55 – 4,45 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,38 – 4,27 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,19 – 2,06 (tt, $J = 11,3$, 6,1 Hz, 2H), 1,99 – 1,88 (dq, $J = 10,7$, 6,6 Hz, 2H), 1,66 – 1,49 (m, 2H), 1,31 – 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
A43B o A43A		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 – 8,21 (s, 2H), 7,85 – 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 7,49 – 7,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23 – 6,84 (m, 2H), 6,37 – 6,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,12 – 5,07 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (p, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,56 – 4,46 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,38 – 4,28 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,21 – 2,07 (tt, $J = 11,2$, 5,6 Hz, 2H), 1,99 – 1,89 (td, $J = 6,9$, 3,0 Hz, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 2H), 1,29 – 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).
A43A-D o A43B-D		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,68 – 7,37 (m, 4H), 7,24 – 6,82 (m, 2H), 6,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 2H), 1,93 (td, $J = 6,8$, 3,2 Hz, 2H), 1,64 – 1,48 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).
A43A-D o A43B-D		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,68 – 7,37 (m, 4H), 7,24 – 6,82 (m, 2H), 6,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,50 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 2H), 1,93 (td, $J = 6,8$, 3,2 Hz, 2H), 1,64 – 1,48 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo A44

Síntesis

de

2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona



5 Etapa A: Síntesis de 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina

Bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvió 2-cloro-4-metil-5-hidroxipirimidina (2,0 g, 13,84 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (20 mL). Posteriormente, se agregaron fluoruro de cesio (4,20 g, 27,68 mmol, 2,0 eq), trietilamina (4,20 g, 41,52 mmol, 3,0 eq) y clorodifluoroacetato de sodio (6,43 g, 41,52 mmol, 3,0 eq). Después que la mezcla se agitó uniformemente, la reacción se transfirió a un baño de aceite, y se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (50 mL) para diluir la mezcla de reacción. Las impurezas insolubles se eliminaron por filtración. Se agregó agua (150 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 3/10) para obtener 1,52 g de 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina como un aceite amarillo (rendimiento 53 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 195$.

Etapa

B:

Síntesis

de

20 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

Bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se disolvió 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidina (0,195 g, 1 mmol, 1,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (4 mL). Posteriormente, se agregaron fluoruro de cesio (0,304 g, 2,0 mmol, 2,0 eq), trietilamina (0,303 g, 3 mmol, 3,0 eq) y 2-(6-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona (0,271 g, 1,0 mmol, 1,0 eq). Después que la mezcla se agitó uniformemente, la reacción se transfirió a un baño de aceite, y se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

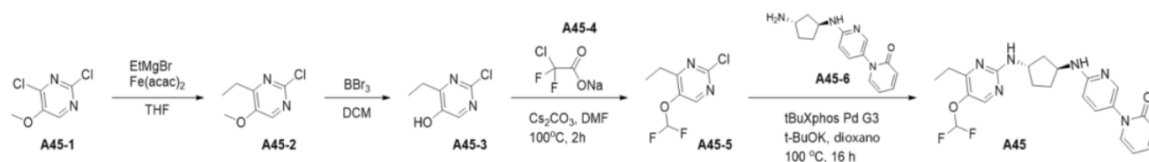
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL), y la mezcla se extrajo

con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (120 g de especificación, eluyente: acetonitrilo/agua) para obtener 0,050 g de

5 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-metilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona como un sólido amarillo pálido (rendimiento 12 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 430$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 – 8,03 (m, 2H), 8,01 (dd, $J = 3,8$, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 19,9$, 9,2, 3,3 Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,19 – 6,81 (m, 3H),
10 6,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,31 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (tt, $J = 12,8$, 6,2 Hz, 2H), 1,87 (ddp, $J = 18,7$, 13,3, 6,8 Hz, 2H), 1,51 (td, $J = 16,3$, 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo A45



Etapa A: Síntesis del Compuesto A45-2

15 Se disolvió el Compuesto A45-1 (5,0 g, 28 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. A 0 °C, se agregaron acetilacetato de hierro(III) (988 mg, 2,8 mmol) y bromuro de etilmagnesio (14,5 mL, 29 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las
20 fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 3,2 g del Compuesto A45-2 como una mezcla de aceite incolora. LCMS: $[M+H]^+ = 173$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto A45-3

25 Se disolvió e, Compuesto A45-2 (3,2 g, 18,6 mmol) en diclorometano (30 mL). Se agregó tribromuro de boro (8,9 mL, 93 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) para desactivar. El pH se ajustó a 3 con carbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material

resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 500 mg del Compuesto A45-3 como un sólido blanco (34 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 159$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto A45-5

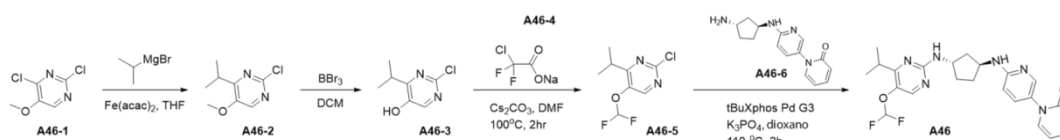
5 Se agregó el Compuesto A45-3 (420 mg, 2,66 mmol) a N,N-dimetilformamida (5 mL). Se agregó carbonato de cesio (1 g, 3,2 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se agregó el Compuesto A45-4 (1,2 g, 7,98 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se
10 combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 380 mg del Compuesto A45-5 como un sólido amarillo (68,7 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 209$.

Etapa D: Síntesis del Compuesto Objetivo

15 Se agregaron el Compuesto A45-5 (320 mg, 1,54 mmol) y el Compuesto A45-6 (346 mg, 1,28 mmol) a 1,4-dioxano anhidro (5 mL). Se agregaron terc-butóxido de potasio (287 mg, 2,56 mmol) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (203 mg, 0,26 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 80 °C y se hizo
20 reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) y además se purificó mediante placa de TLC preparativa para obtener 36 mg del compuesto objetivo
25 (5,3 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 443$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,46 (dt, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 6,29 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 11,8, 6,0 Hz, 2H), 2,61 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,15 (dq, J =
30 14,3, 7,1 Hz, 2H), 2,01 – 1,82 (m, 2H), 1,54 (tt, J = 13,7, 8,5 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo A46



Etapa A: Síntesis del Compuesto A46-2

Se disolvió el Compuesto A46-1 (5 g, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). A 0 °C, se agregó acetilacetato de hierro(III) (985,4 mg, 2,79 mmol), seguido por la adición gota a gota de una solución de tetrahidrofurano de bromuro de isopropilmagnesio (34 mL, 34 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (5 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 2,5 g del Compuesto A46-2 como una mezcla líquida oleosa amarilla (rendimiento: 48,0 %). LCMS: $[M+H]^+ = 187$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto A46-3

Se disolvió la mezcla A46-2 (2,5 g, 13,4 mmol) en una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (24,1 mL, 24,1 mmol). Se agregó tribromuro de boro (3,4 mL, 42,9 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se desactivo al agregar a esta 20 mL de agua helada. El pH se ajustó a 5-6 con carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se secó mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo), seguida mediante purificación a través de cromatografía en columna de fase inversa para obtener 1,2 g del Compuesto A46-3 como un sólido amarillo (rendimiento: 52,1 %). LCMS: $[M+H]^+ = 173$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto A46-5

Se disolvió el Compuesto A46-3 (1 g, 5,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL). Se agregó carbonato de cesio (2,28 g, 6,96 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó el Compuesto A46-4 (2,65 g, 17,4 mmol), y bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (10 a 50 % de acetato de etilo/éter de

petróleo) para obtener 700 mg del Compuesto A46-5 como un líquido oleoso amarillo (rendimiento: 54,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 223$.

Etapa D: Síntesis del Compuesto Objetivo

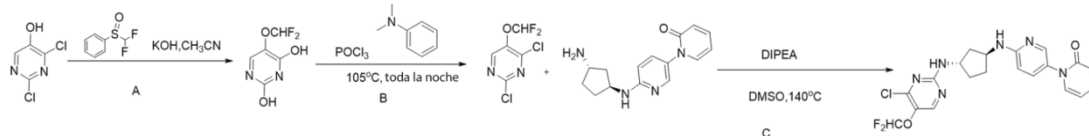
Se disolvieron el Compuesto A46-5 (222 mg, 1 mmol) y el Compuesto A46-6 (270 mg, 1 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (8 mL). Se agregaron fosfato de potasio (424 mg, 2 mmol) y metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (159 mg, 0,2 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa para obtener 30 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo (rendimiento: 6,5 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 457$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 2,14 (dt, $J = 13,4, 5,6$ Hz, 2H), 1,90 (dq, $J = 28,1, 6,5$ Hz, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 2H), 1,15 (dd, $J = 6,8, 2,7$ Hz, 6H).

Ejemplo A47

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((4-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 5-(difluorometoxi)pirimidina-2,4-diol

A temperatura ambiente, se disolvieron 2,4-dicloropirimidin-5-ol (0,5 g, 3,03 mmol) y (difluorometanosulfonil)benceno (1,34 g, 6,97 mmol) en acetonitrilo (20 mL). Se agregaron hidróxido de potasio (1,87 g, 33,33 mmol) y agua (6 mL). El sistema de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche.

La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua (20 mL), y la mezcla se

extrajo con EA (30 mL × 3). La fase acuosa se recolectó, se acidificó a un pH ácido con HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se purificaron mediante cromatografía en columna (EA/Hex = 6:4, 60 %) para obtener 184 mg de 5-(difluorometoxi)pirimidina-2,4-diol como un sólido blanco (rendimiento 34 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 197,1.

Etapa B: Síntesis de 2,4-dicloro-5-(difluorometoxi)pirimidina

A temperatura ambiente, se disolvió 5-(difluorometoxi)pirimidina-2,4-diol (184 mg, 1,03 mmol) en oxicloruro de fósforo (4 mL). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 105 °C y se agitó durante la noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex = 1:4, 20 %) para obtener 115 mg de 2,4-dicloro-5-(difluorometoxi)pirimidina como un líquido marrón (rendimiento 51,8 %).

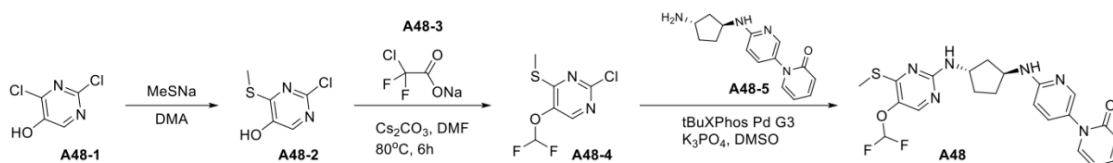
Etapa C: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((4-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se colocaron 1-(6-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)piridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (100,02 mg, 0,367 mmol), 2,4-dicloro-5-(difluorometoxi)pirimidina (95,45 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (0,24 g, 1,85 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 mL. Se agregó sulfóxido de dimetilo (10 mL). Bajo protección de nitrógeno, el sistema de reacción se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (40 mL), y la mezcla se extrajo con EA (40 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa (ACN/H₂O = 40 %), se concentraron bajo presión reducida, y se liofilizaron para obtener 115 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((4-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona como un sólido blanco (rendimiento 65,8 %).

LC-MS: [M+H]⁺ = 449,3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 72,8 Hz, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,28 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,45 (dq, J = 69,1, 7,0 Hz, 2H), 2,14 (tdd, J = 11,6, 7,1, 3,4 Hz, 2H), 2,08 – 1,85 (m, 2H), 1,69 – 1,45 (m, 2H).

Ejemplo A48



Etapa A: Síntesis del Compuesto A48-2

Se agregó el Compuesto A48-1 (1,2 g, 7,3 mmol) a N,N-dimetilacetamida (10 mL). Se
 5 agregó metanotiolato de sodio (0,76 g, 10,9 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se agregó a una
 solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 mL). El pH se ajustó a 4 con una solución
 acuosa de ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). Las fases
 orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó
 10 mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (28 a 32 % de acetato de etilo/éter de
 petróleo) para obtener 540 mg del Compuesto A48-2 como un sólido amarillo pálido (42,5 % de
 rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 177$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto A48-4

Se agregó el Compuesto A48-2 (540 mg, 3,1 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra
 15 (10 mL). Se agregaron carbonato de cesio (1,2 g, 3,7 mmol) y el Compuesto A48-3 (1,4 g,
 3,1 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 80 °C y se hizo
 reaccionar durante 6 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de
 cloruro de amonio (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). Las fases orgánicas se
 combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante
 20 cromatografía en columna de gel de sílice Flash (1 a 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo)
 para obtener 400 mg del Compuesto A48-4 como un sólido amarillo pálido (56,9 % de
 rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 227$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto A48-4 (360 mg, 1,6 mmol) y el Compuesto A48-5 (519 mg,
 25 1,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (5 mL). Se agregaron fosfato de potasio (679 mg,
 3,2 mmol) y
 metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-
 il)paladio(II) (254 mg, 0,3 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se calentó a
 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución

acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (2 a 3 % de metanol/diclorometano), seguida por cromatografía en columna de fase inversa (18 a 23 % de acetonitrilo/agua) para obtener 30,7 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (4,2 % de rendimiento).

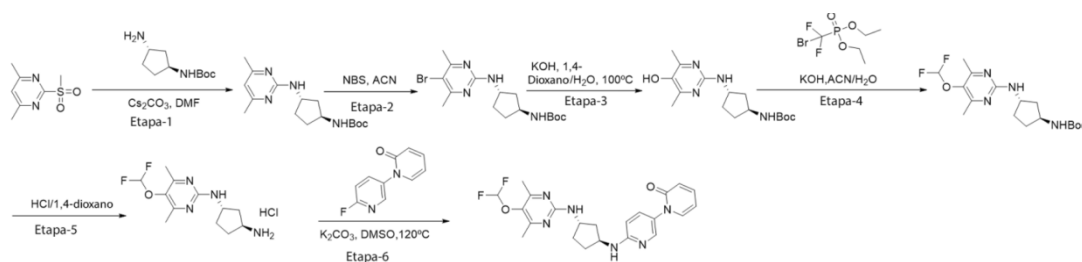
LCMS: $[M+H]^+ = 461$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,48 (td, $J = 6,9, 3,5$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,62 – 1,44 (m, 2H).

Ejemplo A49

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de ((1S,3S)-3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregaron 4,6-dimetil-2-(metilsulfonil)pirimidina (5 g, 26,8 mmol), ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (5,55 g, 28,2 mmol) y carbonato de cesio (17,5 g, 53,7 mmol) a acetonitrilo (100 mL). La mezcla se calentó a 90 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (3 × 50 mL). El filtrado se secó mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 2/3, V/V) para obtener ((1S,3S)-3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (5,05 g, rendimiento 61 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 307$.

Etapa

B:

Síntesis

de

((1S,3S)-3-((5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se disolvió ((1S,3S)-3-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (5,05 g, 16,5 mmol) en acetonitrilo (50 mL). Se agregó NBS (4,36 g, 24,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se desactivo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 1/4, V/V) para obtener ((1S,3S)-3-((5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (5,5 g, rendimiento 86 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 385$.

Etapa C: Síntesis de ((1S,3S)-3-((5-hidroxi-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregaron ((1S,3S)-3-((5-bromo-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (5,5 g, 14,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,3 g, 1,4 mmol), e hidróxido de potasio (2,4 g, 42,9 mmol) a una solución mezclada de 1,4-dioxano (50 mL) y agua (50 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces, y la mezcla se calentó a 100 °C en un baño de aceite para reaccionar durante 3 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL). La mezcla se extrajo con éter de metil terc-butilo (2 × 50 mL). La fase acuosa se recolectó, se ajustó a pH de aproximadamente 5-6 con HCl 1 M (ac), y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1, V/V) para obtener ((1S,3S)-3-((5-hidroxi-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (1,5 g, rendimiento 32 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 323$.

Etapa D: Síntesis de ((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregó

((1S,3S)-3-((5-hidroxi-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (0,3 g, 0,93 mmol) a acetonitrilo (10 mL). En un baño de agua helada, se agregó hidróxido de sodio (0,52 g, 9,3 mmol) disuelto en agua (mL) a la solución anterior, seguido por la adición gota a gota de (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,74 g, 2,79 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 2 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (ACN/H₂O, 55 % de ACN) para obtener ((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (0,1 g, rendimiento 28,86 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 373.

Etapa E: Síntesis de clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

Se disolvió ((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,27 mmol) en diclorometano (5 mL). Luego, se agregó HCl 4 M/1,4-dioxano (2 mL). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se secó directamente mediante evaporación rotatoria y se utilizó en la siguiente etapa. LC-MS: [M+H]⁺ = 273.

Etapa F: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

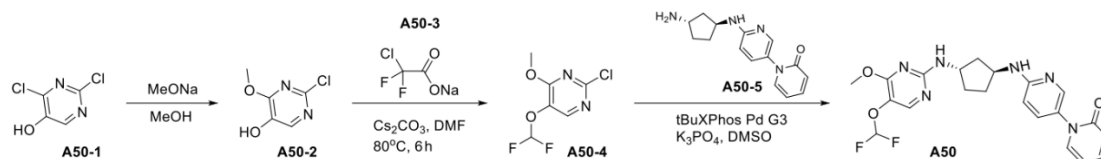
Se agregaron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (70 mg, 0,26 mmol), 1-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona (74,17 mg, 0,39 mmol) y carbonato de potasio (179,67 mg, 1,3 mmol) a DMSO (3 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 16 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en columna C18 (eluyente: acetonitrilo/agua = 45/55, V/V) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'

-bipiridin]-2-ona como un sólido blanco (54,7 mg, rendimiento 47,61 %, pureza 99 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 443$.

Datos de RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,48 (ddd, $J = 8,9, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,16 – 6,69 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,32 (dp, $J = 13,2, 6,7$ Hz, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,11 (ddd, $J = 18,0, 8,6, 4,9$ Hz, 2H), 1,87 (dh, $J = 26,8, 6,8$ Hz, 2H), 1,49 (dq, $J = 11,2, 7,1$ Hz, 2H).

Ejemplo A50



Etapa A: Síntesis del Compuesto A50-2

Se disolvió el Compuesto A50-1 (2,0 g, 12,1 mmol) en metanol (20 mL). Se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (3,6 mL, 18,1 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 40 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 820 mg del Compuesto A50-2 como un aceite amarillo (42,4 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 161$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto A50-4

Se disolvió el Compuesto A50-2 (820 mg, 5,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se agregó carbonato de cesio (2 g, 6,16 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se agregó el Compuesto A50-3 (2,34 g, 15,4 mmol), y la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 % a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 230 mg del Compuesto A50-4 como un aceite amarillo (21,4 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 211$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se agregaron el Compuesto A50-4 (230 mg, 1,1 mmol) y el Compuesto A50-5 (355 mg, 1,3 mmol) a sulfóxido de dimetilo anhidro (5 mL). Se agregaron fosfato de potasio (466 mg,

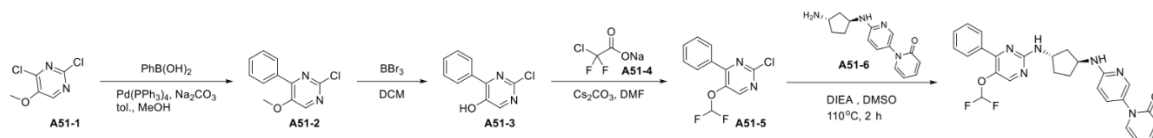
2,2 mmol)

y

metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (177 mg, 0,22 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 % a 10 % de metanol/diclorometano) y además se purificó mediante placa de TLC preparativa para obtener 11 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (5,3 % de rendimiento). LCMS: $[M+H]^+ = 445$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,2, 6,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,51 (dq, $J = 19,2, 7,2$ Hz, 2H).

Ejemplo A51



Etapa A: Síntesis del Compuesto A51-2

Se disolvieron el Compuesto A51-1 (3 g, 16,7 mmol) y ácido fenilborónico (3,05 g, 25 mmol) en tolueno (60 mL) y metanol (12 mL). Se agregaron una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (16,7 mL, 33,4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,93 g, 1,67 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 3,3 g del Compuesto A51-2 como un líquido oleoso amarillo (rendimiento: 88,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 221$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto A51-3

Se disolvió el Compuesto A51-2 (3,3 g, 15,4 mmol) en diclorometano (30 mL). Se agregó tribromuro de boro (7,4 mL, 77 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16

horas. La mezcla de reacción se desactivo al agregar a esta 30 mL de agua helada. El pH se ajustó a 5-6 con carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 2,6 g del Compuesto A51-3 como un sólido amarillo (rendimiento: 82,0 %). LCMS: $[M+H]^+ = 207$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto A51-5

Se disolvió el Compuesto A51-3 (2,6 g, 12,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 mL). Se agregó carbonato de cesio (4,9 g, 15,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó el Compuesto A51-4 (5,7 g, 37,8 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con diclorometano (30 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,2 g del Compuesto A51-5 como un líquido oleoso amarillo (rendimiento: 37,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 257$.

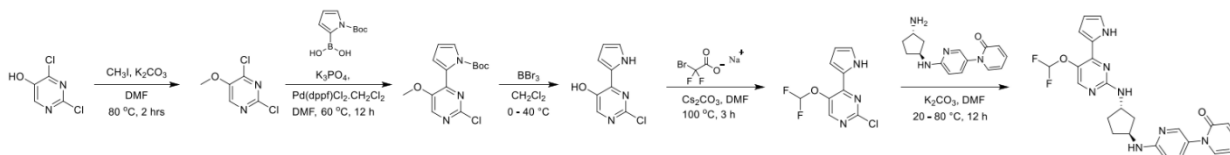
Etapa D: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto A51-5 (80 mg, 0,3 mmol) y el Compuesto A51-6 (81 mg, 0,3 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,93 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 110 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 65 mg del compuesto objetivo como un sólido blancuzco (rendimiento: 44,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 491$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 16,7, 4,1$ Hz, 3H), 7,64 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 4H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,17 – 6,74 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 4,35 (dq, $J = 20,8, 6,7$ Hz, 2H), 2,17 (dd, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 2H), 1,63 – 1,45 (m, 2H).

Ejemplo A52

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2
H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



5 Etapa 1: Síntesis de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina

Se disolvieron 2,4-Dicloropirimidin-5-ol (5,00 g, 30,3 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (10,5 g, 75,8 mmol, 2,50 eq) en N,N-dimetilformamida (50 mL). Se agregó yodometano (6,45 g, 45,5 mmol, 2,83 mL, 1,50 eq). La mezcla se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas.

10 La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró la formación de una nueva mancha ($R_f = 0,60$).

Se agregó lentamente agua (200 mL) a la mezcla de reacción para desactivar la reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL * 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL), se secaron y se concentraron para obtener
15 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (2,50 g, 46,1 % de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron 2,4-Dicloro-5-metoxipirimidina (2,50 g, 14,0 mmol, 1,00 eq), ácido (1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico (2,95 g, 14,0 mmol, 1,00 eq), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (1,14 g, 1,40 mmol, 0,10 eq) y fosfato de potasio (17,8 g, 83,8 mmol, 6,00 eq) en N,N-dimetilformamida (30 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto.

La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (40 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL
25 * 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (sistema de ácido clorhídrico) para obtener 2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 34,7 % de rendimiento). LCMS: MS (ESI) $m/z = 480,1 [M-100+1]^+$.

Etapa 3: Síntesis de 2-cloro-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-5-ol

Se disolvió 2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 4,84 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL). La temperatura se redujo a 0 °C. Se agregó gota a gota tribromuro de boro (7,28 g, 29,1 mmol, 6,00 eq). La mezcla luego se calentó a 40 °C y se hizo reaccionar durante 4 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró la formación de una nueva mancha principal. Se agregó lentamente gota a gota metanol a baja temperatura para desactivar la reacción, y la mezcla se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener 2-cloro-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-5-ol (0,50 g, 52,8 % de rendimiento).

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidina

A 20 °C, se disolvieron 2-cloro-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-5-ol (331 mg, 1,69 mmol, 1,00 eq) y carbonato de cesio (551 mg, 1,69 mmol, 1,00 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL). La mezcla se agitó durante una hora, luego se agregó en tandas 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (284 mg, 1,86 mmol, 1,10 eq). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 horas.

La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1) mostró que el material de partida (R_f = 0,1) se consumió completamente, y se formó una nueva mancha principal (R_f = 0,6).

La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 50:1 a 1:1) para obtener 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidina (250 mg, 60,2 % de rendimiento).

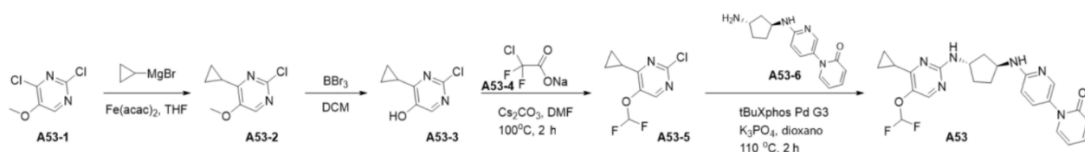
Etapa 5: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A 20 °C, se disolvieron 2-cloro-5-(difluorometoxi)-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidina (180 mg, 733 μ mol, 1,00 eq), 1-[6-[[[(1S,3S)-3-aminociclopentil]amino]piridin-3-il]piridin-2-ona (237,74 mg, 879,43 μ mol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (203 mg, 1,47 mmol, 2,00 eq) en N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla luego se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 horas. La LCMS detectó el valor de MS.

La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa (Columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; Fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; Gradiente: 25 % a 55 % de B por 20 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)-4-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (187 mg, 53,1 % de rendimiento).

LCMS: MS (ESI) m/z = 480,1 [M+1]⁺. RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 9,95 - 9,46 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 2,0, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,59 - 6,18 (m, 3H), 6,18 - 6,18 (m, 1H), 5,22 - 5,01 (m, 2H), 4,59 - 4,43 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 1H), 2,44 - 2,26 (m, 2H), 2,09 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H).

Ejemplo A53



EtapA A: Síntesis del Compuesto A53-2

Se disolvió el Compuesto A53-1 (5 g, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). A 0 °C, se agregó acetilacetato de hierro(III) (985 mg, 2,79 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó gota a gota una solución de tetrahidrofurano de bromuro de ciclopropilmagnesio (34 mL, 1 M, 34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (5 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 720 mg del Compuesto A53-2 como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 14 %). LCMS: [M+H]⁺ = 185.

EtapA B: Síntesis del Compuesto A53-3

Se disolvió el Compuesto A53-2 (750 mg, 3,9 mmol) en una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (7 mL, 7 mmol). Se agregó tribromuro de boro (1,2 mL, 12,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se desactivó al agregar a esta 10 mL de agua helada. El pH se ajustó a 5-6 con carbonato de sodio acuoso

saturado. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 300 mg del Compuesto A53-3 como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 45 %). LCMS: $[M+H]^+ = 171$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto A53-5

Se disolvió el Compuesto A53-3 (300 mg, 1,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se agregó carbonato de cesio (687 mg, 2,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó el Compuesto A53-4 (805 mg, 5,28 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 80 mg del Compuesto A53-5 como un aceite amarillo (rendimiento: 20 %). LCMS: $[M+H]^+ = 221$.

Etapa D: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto A53-5 (80 mg, 0,36 mmol) y el Compuesto A53-6 (97 mg, 0,36 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (5 mL). Se agregaron fosfato de potasio (153 mg, 0,72 mmol) y metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (57 mg, 0,072 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se concentraron. El material resultante se purificó mediante placa de TLC preparativa (disolvente revelador: diclorometano/metanol = 12:1) para obtener 4 mg del compuesto objetivo como un sólido blancuzco (rendimiento: 2,5 %). LCMS: $[M+H]^+ = 455$.

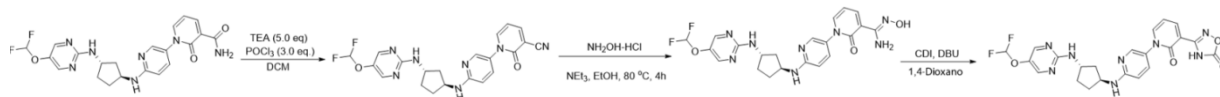
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 8,9, 6,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,25 (dq, $J = 20,1, 6,8$ Hz, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 3H), 1,86 (dt, $J = 20,3, 6,7$ Hz, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,01 (s, 2H).

Ejemplo A54

Síntesis

de

3-(6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona



5 Etapa A: Síntesis de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo

A temperatura ambiente, se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboxamida (2,2 g, 4,82 mmol, 1,0 eq), trietilamina (2,43 g, 24,1 mmol, 5,0 eq) y oxicloruro de fósforo (1,2 g, 14,5 mmol, 3,0 eq) en diclorometano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

Después de la finalización de la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 con una solución de ácido clorhídrico 2 M. Se agregó agua fría (30 mL) para diluir la mezcla, seguida por extracción con acetato de etilo (75 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 1,83 g de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo como un polvo sólido espumoso marrón (rendimiento 87 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 439$.

20 Etapa B: Síntesis de

(Z)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-N'-hidroxi-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboximidamida

A temperatura ambiente, se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carbonitrilo (0,63 g, 1,44 mmol, 1,0 eq), clorhidrato de hidroxilamina (0,8 g, 11,52 mmol, 8,0 eq) y trietilamina (1,16 g, 11,52 mmol, 8,0 eq) en etanol (6 mL). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se eliminó mediante concentración bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna C18 (eluyente: acetonitrilo/agua) para obtener 0,493 g de

	Etapa	C:	Síntesis	de
5	3-(6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona			
	A	temperatura ambiente,	se	disolvieron
	(Z)-6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-N'-hidroxi-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-3-carboximidamida (0,4 g, 0,85 mmol, 1,0 eq), N,N'-carbonildiimidazol			
10	(0,152 g, 0,94 mmol, 1,1 eq) y DBU (0,194 g, 1,28 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 6 horas.			

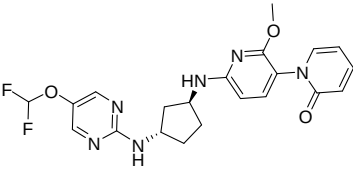
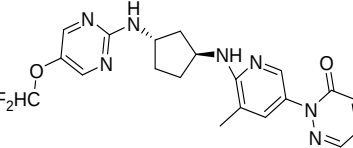
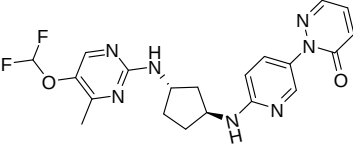
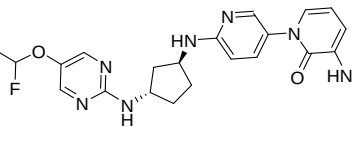
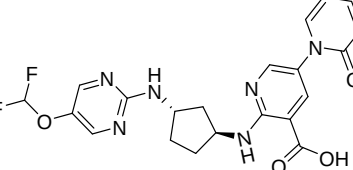
Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se eliminó mediante concentración bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna C18 (eluyente: acetonitrilo/agua) para obtener 0,175 g de 3-(6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un polvo sólido amarillo (rendimiento 41 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 499$.

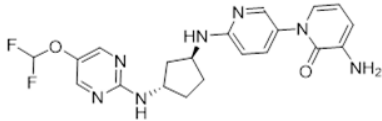
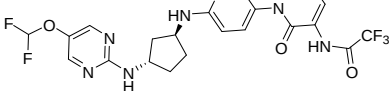
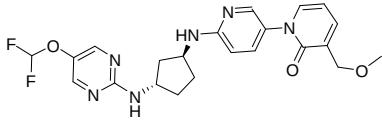
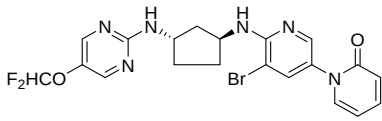
RMN de protón: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 8,14 – 7,82 (m, 3H), 7,56 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 6,84 (m, 2H), 6,64 – 6,43 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,13 (tt, J = 13,0, 6,8 Hz, 2H), 1,89 (qt, J = 12,9, 6,7 Hz, 2H), 1,51 (ddd, J = 19,0, 14,1, 7,1 Hz, 2H).

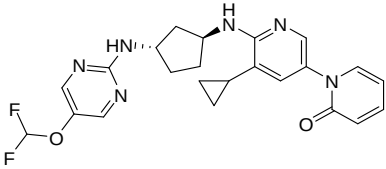
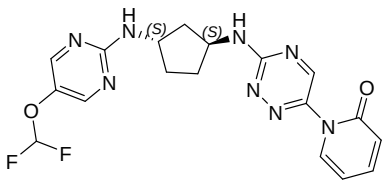
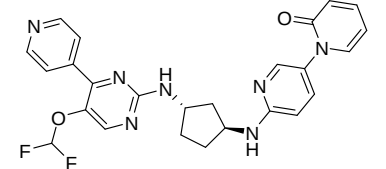
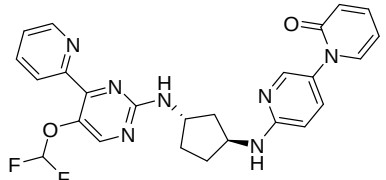
Ejemplos A55 a A73

A55		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 (s, 2H), 8,17 – 8,04 (m, 2H), 7,94 – 7,83 (m, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,25 – 6,80 (m, 5H), 4,28 (dq, <i>J</i> = 21,3, 6,6 Hz, 2H), 2,22 – 2,02 (m, 2H), 1,89 (dq, <i>J</i> = 22,5, 6,5 Hz, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 2H).
A56		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 (s, 2H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,25 – 6,85 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 4,31 (dq, <i>J</i> = 13,5, 6,8 Hz, 2H), 2,35 (s, 4H), 2,14 (dq, <i>J</i> = 14,2, 7,3 Hz, 2H), 1,90 (h, <i>J</i> = 6,7

		Hz, 2H), 1,51 (dq, $J = 22,2, 9,3, 8,1$ Hz, 2H).
A57		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 2H), 8,11 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (ddd, $J = 8,7, 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,27 – 6,82 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,56 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,29 (dt, $J = 12,3, 6,5$ Hz, 2H), 2,12 (dt, $J = 11,4, 5,8$ Hz, 2H), 1,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,51 (t, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,18 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).
A58		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,86 (dd, $J = 5,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,34 (ddd, $J = 8,8, 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,54 – 6,43 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 5,80 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,07 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,77 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,68 (s, 6H), 1,54 – 1,33 (m, 2H).
A59		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 – 8,20 (s, 2H), 7,95 – 7,86 (s, 1H), 7,67 – 7,58 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,24 – 6,84 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,50 – 6,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,34 – 6,25 (m, 1H), 4,54 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H).
A60		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21 – 6,84 (m, 4H), 4,30 (h, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,87 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 2H), 1,05 (dd, $J = 6,8, 3,3$ Hz, 6H).

A61		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 – 8,23 (s, 2H), 7,53 – 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,06 – 6,85 (m, 2H), 6,44 – 6,39 (m, 1H), 6,23 – 6,18 (m, 1H), 6,13 – 6,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 3,79 – 3,73 (s, 3H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,83 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 2H).
A62		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,04 – 7,98 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 5,98 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 4,33 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,07 (m, 4H), 1,95 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,56 (tdd, J = 16,0, 9,3, 4,6 Hz, 2H).
A63		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 – 8,03 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 19,9, 9,2, 3,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19 – 6,81 (m, 3H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,31 (p, J = 6,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (tt, J = 12,8, 6,2 Hz, 2H), 1,87 (ddp, J = 18,7, 13,3, 6,8 Hz, 2H), 1,51 (td, J = 16,3, 8,0 Hz, 2H).
A64		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 – 8,21 (s, 2H), 7,93 – 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 – 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,23 – 7,02 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 6,55 – 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,22 – 6,12 (m, 2H), 5,64 – 5,58 (m 1H), 4,38 – 4,26 (m, 2H), 2,73 – 2,68 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 2H).
A65		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 – 8,49 (s, 1H), 8,28 – 8,19 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 8,05 – 7,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,57 –

		7,46 (m, 2H), 7,24 – 6,83 (s, 1H), 6,51 – 6,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33 – 6,26 (m, 1H), 4,62 – 4,51 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 4,6 Hz, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,65 – 1,45 (m, 2H).
A66		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 – 8,22 (s, 2H), 7,93 – 7,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,23 – 7,02 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,55 – 6,46 (m, 2H), 6,12 – 6,07 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,21 – 5,15 (s, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,59 – 1,43 (m, 2H).
A67		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 – 8,21 (s, 2H), 8,03 – 7,95 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,23 – 6,83 (m, 3H), 6,57 – 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,43 – 6,37 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 2H).
A68		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,25 – 8,21 (s, 2H), 7,93 – 7,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,53 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,23 – 7,02 (d, J = 73,9 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 1H), 6,54 – 6,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,33 – 6,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 2H), 4,25 – 4,22 (s, 2H), 2,18 – 2,07 m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,59 – 1,42 (m, 2H).
A69		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24 (s, 2H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,49 – 6,44 (m, 1H), 6,29 (ddd, J = 8,9, 5,1, 1,8 Hz, 2H), 4,54 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 1H),

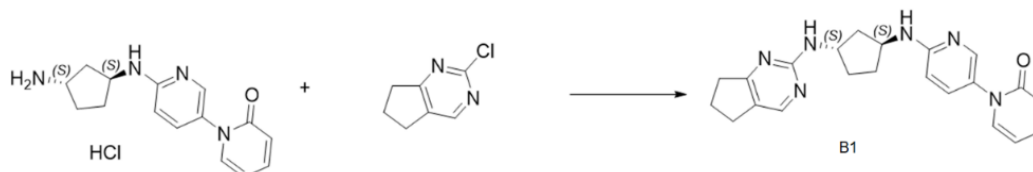
		2,21 – 2,06 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,69 – 1,50 (m, 2H).
A70		RMN ¹ H: (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 2H), 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 2,1, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,61 - 6,18 (m, 2H), 5,53 - 5,30 (m, 1H), 5,11 (br d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,58 (m, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 1H), 2,50 - 2,28 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 3H), 1,00 - 0,93 (m, 2H), 0,67 - 0,59 (m, 2H)
A71		RMN ¹ H: (DMSO-d ₆ , 400 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 2,1, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 1,1, 6,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,27 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,96 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 2H)
A72		RMN ¹ H: (400 MHz, MeOD) δ 8,81 - 8,54 (m, 2H), 8,39 - 8,24 (m, 1H), 8,10 - 7,86 (m, 3H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 1H), 6,89 - 6,42 (m, 4H), 4,59 - 4,28 (m, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,53 (m, 2H).
A73		RMN ¹ H: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 - 7,83 (m, 3H), 7,68 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 6,80 (m, 2H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,66 - 1,44 (m, 2H).

Ejemplo B1 (Compuesto B1)

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



5 A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (342 mg, 1,0 mmol), 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (0,2 g, 1,29 mmol) y TEA (1,01 g, 10 mmol) en DMSO (15 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 2 días.

10 Se agregó agua (100 mL), seguida por extracción con acetato de etilo (50 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) para obtener un intermedio, que se purificó además mediante cromatografía en columna de fase inversa y luego mediante cromatografía preparativa para obtener 100 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

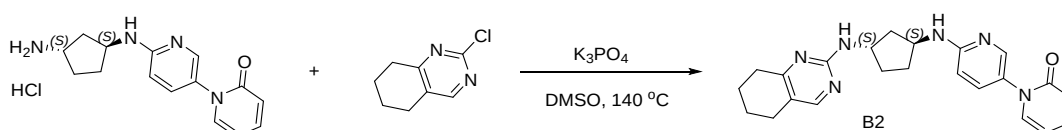
LC-MS: $[M+H]^+ = 389$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 10,7, 7,1 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,33 (dp, J = 20,4, 6,7 Hz, 2H), 2,70 (td, J = 7,5, 4,2 Hz, 4H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,79 (m, 4H), 1,49 (td, J = 12,4, 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo B2 (Compuesto B2)

Síntesis

de

25 6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



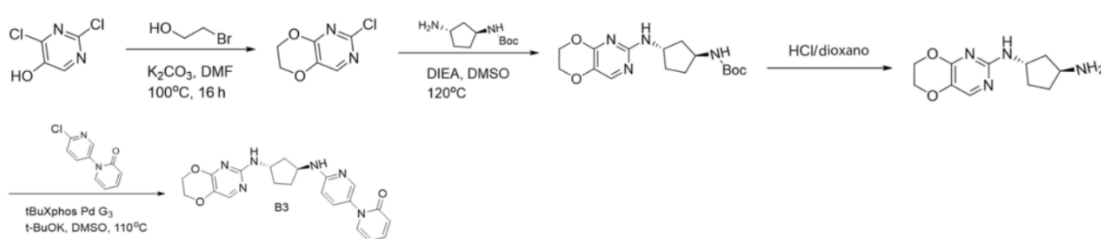
A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (172 mg, 0,5 mmol) y 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina (126 mg, 0,75 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregó fosfato de potasio (634 mg, 3 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Se agregó agua (10 mL), seguida por extracción con EA (10 mL * 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EA:MeOH = 13:1) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

LC-MS: $[M+H]^+ = 403,2$. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,02 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,23 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,85 – 1,71 (m, 4H), 1,61 – 1,50 (m, 2H).

Ejemplo B3 (Compuesto B3)

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 2-cloro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidina

Se agregó 2,4-Dicloropirimidin-5-ol (3 g, 18,2 mmol) a N,N-dimetilformamida anhidra (30 mL). Se agregó carbonato de potasio (12,5 g, 90,9 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 2-Bromoetanol (6,8 g, 54,6 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 horas.

La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con diclorometano (40 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se

secaron y se concentraron.

El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (9 a 13 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1 g de 2-cloro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidina como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 31,9 %). LCMS: Rt = 0,946 min, [M+H]⁺ = 173.

Etapa B: Síntesis de ((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

Se agregó 2-Cloro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidina (1 g, 5,8 mmol) a sulfóxido de dimetilo anhidro (10 mL). Se agregaron N,N-Diisopropiletilamina (3,2 mL, 18,2 mmol) y ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (1,16 g, 5,8 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 120 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (20 a 35 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 400 mg de ((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 20,7 %). LCMS: Rt = 1,128 min, [M+H]⁺ = 337.

Etapa C: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

Se disolvió ((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (5 mL). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (4 mL, 16 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (3 mL), y el pH se ajustó a 8 utilizando una resina de intercambio iónico de hidróxido. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 340 mg de (1S,3S)-N¹-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido amarillo pálido. LCMS: Rt=0,334 min, [M+H]⁺ = 237.

Etapa D: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3

'-bipiridin]-2-ona

Se

agregaron

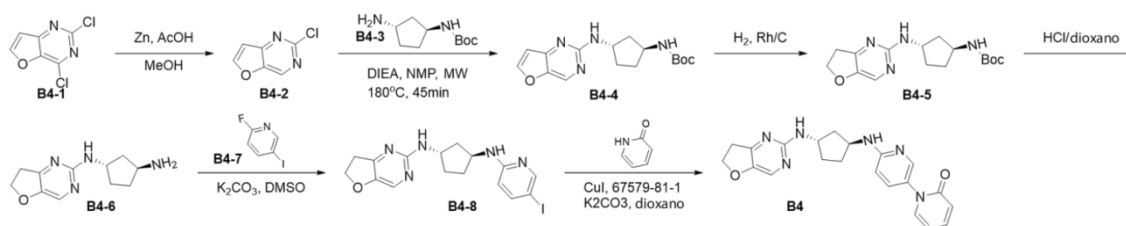
(1S,3S)-N¹-(6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (340 mg crude, 1,2 mmol) y el Compuesto 6 (297,5 mg, 1,44 mmol) a sulfóxido de dimetilo anhidro (5 mL). Se agregaron terc-butóxido de potasio (269,3 mg, 2,4 mmol) y metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (190,6 mg, 0,24 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas.

La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (3 a 4 % de metanol/diclorometano) y además se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (17 a 20 % de acetonitrilo/agua) para obtener 93,9 mg de

6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona. LCMS: Rt = 0,827 min, [M+H]⁺ = 407.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,9, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (td, J = 6,7, 1,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 5,5, 2,7 Hz, 2H), 4,24 (dq, J = 27,3, 6,7 Hz, 2H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,83 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,52 – 1,40 (m, 2H).

Ejemplo B4 (Compuesto B4)



EtapA A: Síntesis del Compuesto B4-2

Se disolvió el Compuesto B4-1 (1,89 g, 10 mmol) en metanol (20 mL). Se agregó ácido acético (1,8 g, 30 mmol). Se agregó en tandas polvo de zinc (1,3 g, 20 mmol) bajo un baño de agua. La reacción se continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

Flash (0 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,16 g del Compuesto B4-2 como un sólido blanco (rendimiento: 75 %). LCMS: $[M+H]^+ = 155$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B4-4

Se disolvió el Compuesto B4-2 (464 mg, 3 mmol) en N-metilpirrolidona (12 mL). Se
5 agregaron el Compuesto B4-3 (600 mg, 3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 mL, 9 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 180 °C bajo irradiación de microondas durante 45 minutos. Se realizaron un total de 6 lotes. Las mezclas de reacción se vertieron en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajeron con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material
10 resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 0,5 g del Compuesto B4-4 como un sólido blanco (rendimiento: 8,7 %). LCMS: $[M+H]^+ = 319$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto B4-5

Se disolvió el Compuesto B4-4 (580 mg, 1,8 mmol) en metanol (10 mL). La atmósfera se
15 purgó con nitrógeno, y se agregó rodio sobre carbono (100 mg). La mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 110 mg del Compuesto B4-5 como un sólido blanco (rendimiento: 18,8 %). LCMS:
20 $[M+H]^+ = 321$.

Etapa D: Síntesis del Compuesto B4-8

Se disolvió el Compuesto B4-5 (110 mg, 0,34 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 mL, 8 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se secó directamente
25 mediante evaporación rotatoria para uso en la siguiente etapa. El residuo anterior se disolvió en sulfóxido de dimetilo (2 mL). Se agregaron el Compuesto B4-7 (115 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL $\times$ 3). Las fases
30 orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 47 mg del Compuesto B4-8 como un sólido amarillo pálido (rendimiento:

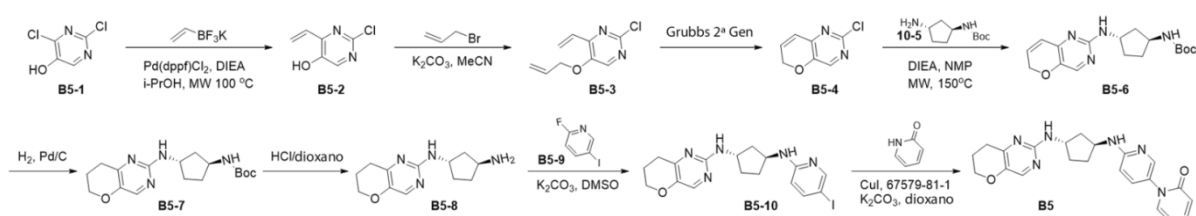
32,6 %). LCMS: $[M+H]^+ = 424$.

Etapa E: Síntesis del Compuesto B4

Se disolvieron el Compuesto B4-8 (47 mg, 0,11 mmol) y 2-piridona (16 mg, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 mL). Se agregaron carbonato de potasio (31 mg, 0,22 mmol), yoduro de cobre(I) (5 mg, 0,02 mmol) y trans-(1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3 mg, 0,02 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. El material resultante se purificó mediante placa de TLC preparativa en gel de sílice (disolvente revelador: diclorometano/metanol = 10/1) para obtener 19,2 mg del Compuesto B4 como un sólido blancuzco (rendimiento: 44 %). LCMS: $R_t = 0,832$ min, $[M+H]^+ = 391$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,9$, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,9$, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,37 – 6,29 (m, 1H), 4,54 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,34 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,18 (ddd, $J = 16,9$, 8,3, 5,1 Hz, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,54 (td, $J = 12,4$, 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo B5 (Compuesto B5)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B5-2

Se agregaron el Compuesto B5-1 (330 mg, 2 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (281 mg, 2,1 mmol) a isopropanol (15 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,7 mL, 4 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno. Se agregó dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (73 mg, 0,1 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C bajo irradiación de microondas durante 0,5 horas. Se realizaron un total de 10 tandas. Las mezclas de reacción se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, y los filtrados se concentraron para obtener 7 g del Compuesto B5-2 como un líquido amarillo pálido (crudo). LCMS: $[M+H]^+ = 157$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B5-3

Se agregó el Compuesto B5-2 (7 g, crude) a acetonitrilo (100 mL). Se agregaron carbonato de potasio (5,5 g, 40 mmol) y bromuro de alilo (2,9 g, 24 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,92 g del Compuesto B5-3 como un sólido amarillo pálido (rendimiento de dos etapas: 4,9 %). LCMS: $[M+H]^+ = 197$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto B5-4

Se disolvió el Compuesto B5-3 (1,92 g, 9,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (800 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Se agregó catalizador de Grubbs II (1 g). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 15 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,37 g del Compuesto B5-4 como un sólido amarillo terroso (rendimiento: 81 %). LCMS: $[M+H]^+ = 169$.

Etapa D: Síntesis del Compuesto B5-6

Se disolvió el Compuesto B5-4 (700 mg, 4,1 mmol) en N-metilpirrolidona (10 mL). Se agregaron el Compuesto B5-5 (820 mg, 4,1 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (2,1 mL, 12,4 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 125 mg del Compuesto B5-6 como un sólido blanco (rendimiento: 9,1 %). LCMS: $[M+H]^+ = 333$.

Etapa E: Síntesis del Compuesto B5-7

Se disolvió el Compuesto B5-6 (125 mg, 0,38 mmol) en metanol (5 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y se agregó paladio sobre carbono (20 mg). La mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 90 mg del Compuesto B5-7 como un sólido blanco grisáceo (rendimiento: 72 %). LCMS: $[M+H]^+ = 335$.

Etapa F: Síntesis del Compuesto B5-10

Se disolvió el Compuesto B5-7 (90 mg, 0,27 mmol) en metanol (2 mL). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (2 mL, 8 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se secó directamente mediante evaporación rotatoria para uso en la siguiente etapa. El residuo anterior se disolvió en sulfóxido de dimetilo (2 mL). Se agregaron el Compuesto B5-9 (90 mg, 0,4 mmol) y carbonato de potasio (112 mg, 0,8 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 43 mg del Compuesto B5-10 como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 37 %). LCMS: $[M+H]^+ = 438$.

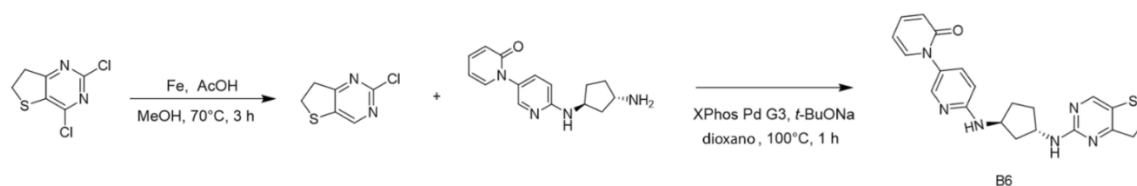
Etapa G: Síntesis del Compuesto B5

Se disolvieron el Compuesto B5-10 (43 mg, 0,1 mmol) y 2-piridona (14 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (2 mL). Se agregaron carbonato de potasio (28 mg, 0,22 mmol), yoduro de cobre(I) (5 mg, 0,02 mmol) y trans-(1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3 mg, 0,02 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. El material resultante se purificó mediante placa de TLC preparativa en gel de sílice (disolvente revelador: diclorometano/metanol = 10/1) para obtener 8,9 mg del Compuesto B5 como un sólido amarillo (rendimiento: 22 %). LCMS: $[M+H]^+ = 405$.

RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 2H), 7,43 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 6,65 – 6,55 (m, 2H), 6,46 (td, $J = 6,8, 1,3$ Hz, 1H), 4,32 (td, $J = 6,6, 4,3$ Hz, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,29 – 2,19 (m, 2H), 2,07 – 2,02 (m, 2H), 1,97 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,61 – 1,54 (m, 2H).

Ejemplo B6 (Compuesto B6)

Síntesis de
6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

Se disolvieron 2,4-Dicloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (1,00 g, 4,83 mmol, 1 eq) y ácido acético (1,74 g, 29,0 mmol, 6 eq) en metanol (20 mL). Luego se agregó polvo de hierro (1,08 g, 19,3 mmol, 4 eq) a la mezcla de reacción en tandas. Después de la adición, la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró reacción completa. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (570 mg, 3,30 mmol, 68,4 % de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

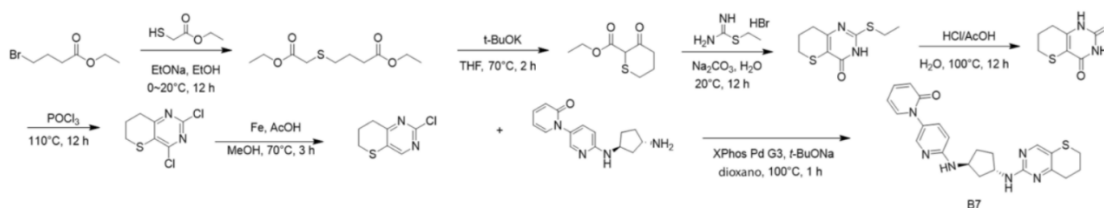
Se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-Aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (313 mg, 1,16 mmol, 1 eq) y 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (200 mg, 1,16 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (5 mL). Luego se agregaron terc-butóxido de sodio (278 mg, 2,90 mmol, 2,5 eq) y XPhos Pd G3 (490 mg, 579 µmol, 0,5 eq). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,372 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30 mm*7 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 8 % a 38 % de B por 10 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (10,0 mg, 23,5 µmol, 2,03 % de rendimiento, 95,6 % de pureza). LCMS (ESI) m/z = 407,2 [M+1]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,1, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,4

Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,30 (td, J = 6,4, 12,7 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,19 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 2H).

Ejemplo B7 (Compuesto B7)

5 Síntesis de
6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 4-((2-etoxi-2-oxoetil)tio)butanoato de etilo

Se disolvió etóxido de sodio (6,98 g, 103 mmol, 1 eq) en etanol (200 mL). La temperatura luego se redujo a 0 °C. Se agregaron en tandas 2-sulfanilacetato de etilo (12,3 g, 103 mmol, 1 eq) y 4-bromobutanoato de etilo (20,0 g, 103 mmol, 1 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) mostró reacción completa. El disolvente se eliminó mediante concentración bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 4-((2-etoxi-2-oxoetil)tio)butanoato de etilo (24,0 g, 102 mmol, 99,9 % de rendimiento). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

20 Etapa 2: Síntesis de 3-oxotetrahidro-2H-tiopiran-2-carboxilato de etilo

Se disolvieron 4-((2-etoxi-2-oxoetil)tio)butanoato de etilo (24,0 g, 102 mmol, 1 eq) y terc-butoxido de potasio (23,0 g, 205 mmol, 2 eq) en tetrahidrofurano (240 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) mostró reacción completa. El disolvente se eliminó mediante concentración bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (200 mL), y la fase acuosa se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico 2 M. La fase acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (500 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para

obtener 3-oxotetrahidro-2H-tiopirano-2-carboxilato de etilo (16,0 g, 85,0 mmol, 83,0 % de rendimiento). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3: Síntesis de 2-(etiltio)-7,8-dihidro-3H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-4(6H)-ona

Se agregaron carbonato de sodio (9,01 g, 85,0 mmol, 1 eq) y
5 3-oxotetrahidro-2H-tiopirano-2-carboxilato de etilo (16,0 g, 85,0 mmol, 1 eq) a una solución acuosa (150 mL) de bromuro de S-etilisotiouonio (15,73 g, 85,00 mmol, 1 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C en la oscuridad durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró reacción completa. El precipitado sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (50 mL) y éter de petróleo (50 mL), y se secó
10 bajo presión reducida para obtener 2-(etiltio)-7,8-dihidro-3H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-4(6H)-ona (14,0 g, 61,3 mmol, 72,1 % de rendimiento). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: Síntesis de 7,8-dihidro-1H-tiopirano[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona

Se disolvió 2-(Etiltio)-7,8-dihidro-3H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-4(6H)-ona (14,0 g,
15 61,3 mmol, 1 eq) en agua (150 mL). Se agregaron ácido clorhídrico concentrado (21,8 mL, 4,26 eq) y ácido acético (19,6 g, 326 mmol, 5,32 eq). La mezcla luego se agitó a 100 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta de filtro se secó bajo presión reducida para obtener 7,8-dihidro-1H-tiopirano[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (9,40 g,
20 51,0 mmol, 83,2 % de rendimiento).

Etapa 5: Síntesis de 2,4-dicloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina

Se disolvió 7,8-Dihidro-1H-tiopirano[3,2-d]pirimidina-2,4(3H,6H)-diona (5,00 g, 27,1 mmol, 1 eq) en oxiclورو de fósforo (20 mL). La mezcla luego se agitó a 110 °C durante 12 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,594 min). La mezcla de reacción
25 se enfrió a 20 °C, se vertió lentamente en agua helada (20 mL), y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (50 mL × 2) y solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener
30 2,4-dicloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (4,70 g, 21,3 mmol, 78,3 % de rendimiento).

Etapa 6: Síntesis de 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina

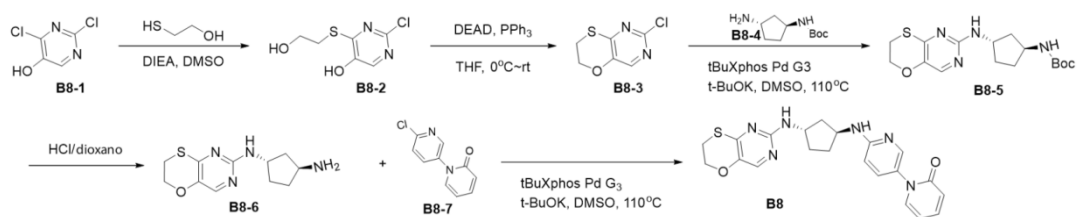
Se disolvieron 2,4-Dicloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (4,70 g, 21,3 mmol, 1 eq) y ácido acético (7,66 g, 128 mmol, 6 eq) en metanol (50 mL). Luego se agregó polvo de hierro (4,75 g, 85,0 mmol, 4 eq) a la mezcla de reacción en tandas. Después de la adición, la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró reacción completa. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (2,50 g, 13,4 mmol, 63,0 % de rendimiento).

Etapa	7:	Síntesis	de
6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona			

Se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-Aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (434 mg, 1,61 mmol, 1 eq) y 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (300 mg, 1,61 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (8 mL). Luego se agregaron terc-butoxido de sodio (386 mg, 4,02 mmol, 2,5 eq) y XPhos Pd G3 (680 mg, 804 µmol, 0,5 eq). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,372 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 5 % a 35 % de B por 15 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (36,0 mg, 84,2 µmol, 5,24 % de rendimiento, 98,4 % de pureza). LCMS (ESI) m/z = 421,2 [M+1]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,8, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,1, 6,7, 9,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,29 (sext, J = 6,7 Hz, 2H), 2,99 - 2,92 (m, 2H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 4H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 2H).

Ejemplo B8 (Compuesto B8)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B8-2

Se agregó el Compuesto B8-1 (1,3 g, 7,9 mmol) a sulfóxido de dimetilo anhidro (15 mL). Se agregaron N,N-Diisopropiletilamina (6,9 mL, 39,5 mmol) y 2-mercaptoetanol (1,9 g, 23,7 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (1 a 2 % de metanol/diclorometano) para obtener 1,2 g del Compuesto B8-2 como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 73,5 %). LCMS: $[M+H]^+ = 207$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B8-3

Se agregó el Compuesto B8-2 (1,2 g, 5,8 mmol) a tetrahidrofurano anhidro (15 mL). Se agregó trifenilfosfina (2,3 g, 8,7 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno. En un baño de agua helada, se agregó azodicarboxilato de dietilo (1,5 g, 8,7 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 3 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (35 a 37 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 420 mg del Compuesto B8-3 como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 35,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 189$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto B8-5

Se agregaron el Compuesto B8-3 (420 mg, 2,2 mmol) y el Compuesto B8-4 (444 mg, 2,2 mmol) a sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregó terc-butóxido de potasio (497 mg, 4,4 mmol). Bajo protección de nitrógeno, se agregó metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (351 mg, 0,44 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con

diclorometano (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 300 mg del Compuesto B8-5 como un sólido blancuzco (rendimiento: 38,1 %). LCMS: $[M+H]^+ = 353$.

5 Etapa D: Síntesis del Compuesto B8-6

Se disolvió el Compuesto B8-5 (300 mg, 0,85 mmol) en diclorometano (10 mL). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en metanol (10 mL), y el pH se ajustó a básico utilizando una resina de intercambio iónico de hidróxido. La mezcla se filtró y concentró para obtener 214 mg del Compuesto B8-6 como un aceite marrón (crudo). LCMS: $[M+H]^+ = 253$.

Etapa E: Síntesis del Compuesto B8

Se agregaron el Compuesto B8-6 (214 mg, 0,85 mmol) y el Compuesto B8-7 (171 mg, 0,85 mmol) a sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregó terc-butoxido de potasio (192,0 mg, 1,7 mmol). Bajo protección de nitrógeno, se agregó metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (135 mg, 0,17 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) y además se purificó mediante placa de TLC preparativa (disolvente revelador: diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 16,1 mg del Compuesto B8 como un sólido blanco (rendimiento de dos etapas: 4,5 %). LCMS: $[M+H]^+ = 423$.

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 (ddd, $J = 6,8, 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (dt, $J = 9,1, 1,0$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 4H), 3,31 – 3,25 (m, 2H), 2,15 – 2,03 (m, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,47 (dp, $J = 8,6, 5,8, 3,9$ Hz, 2H).

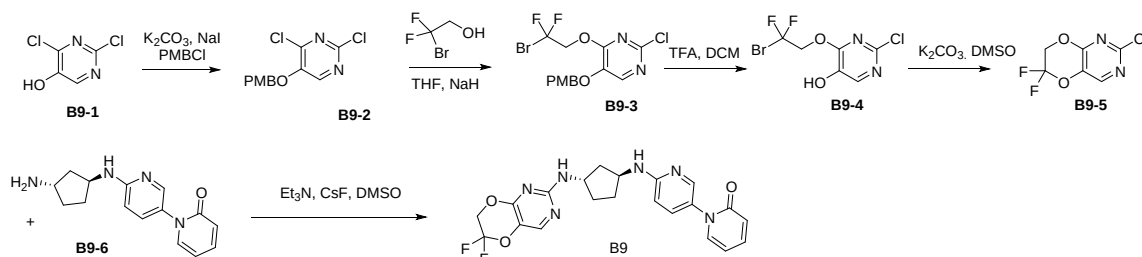
30 Ejemplo B9 (Compuesto B9)

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((6,6-difluoro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)am

ino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 2,4-dicloro-5-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina

A temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente el Compuesto B9-1 (2,0 g, 12,2 mmol), carbonato de potasio (3,4 g, 24,4 mmol, 2 eq), yoduro de sodio (1,8 g, 12,2 mmol, 1 eq) y acetonitrilo (100 mL) a un matraz de fondo redondo de 250 mL. Se agregó lentamente PMBCl (2,8 g, 18,3 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La LC-MS indicó la desaparición del material de partida y la formación del producto objetivo. Se agregó EA (100 mL) para diluir la mezcla. La mezcla de reacción luego se filtró y se lavó con EA. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el Compuesto B9-2 (3 g, 86,6 % de rendimiento) como un líquido oleoso amarillo pálido.

Etapa 2: Síntesis de 4-(2-bromo-2,2-difluoroetoxi)-2-cloro-5-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina

A temperatura ambiente, un matraz de fondo redondo de 250 mL se purgó con nitrógeno. Se agregaron secuencialmente THF (100 mL) e hidruro de sodio (632 mg, 15,8 mmol, 60 % en peso, 1,5 eq). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó lentamente gota a gota 2-bromo-2,2-difluoroetanol (2,5 g, 15,8 mmol, 1,5 eq). Después de agitación a 0 °C durante 30 minutos, se agregó lentamente el Compuesto B9-2 (3 g, 10,5 mmol, 1 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. Se agregó lentamente 30 mL de cloruro de amonio acuoso saturado para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EA, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el Compuesto B9-3 (4,0 g, 94 % de rendimiento) como un líquido oleoso amarillo pálido.

Etapa 3: Síntesis de 4-(2-bromo-2,2-difluoroetoxi)-2-cloropirimidin-5-ol

A temperatura ambiente, se agregaron el Compuesto B9-3 (4,0 g, 9,8 mmol, 1,00 eq), DCM (50 mL) y TFA (2,2 g, 19,6 mmol, 2 eq) a un matraz de fondo redondo de 250 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se secó directamente mediante evaporación rotatoria.

5 El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1) para obtener el Compuesto B9-4 (0,6 g, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-6,6-difluoro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidina

10 A temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente el Compuesto B9-4 (0,6 g, 2,1 mmol, 1,0 eq), sulfóxido de dimetilo (10 mL) y carbonato de potasio (0,4 g, 3,2 mmol, 1,5 eq) a un matraz de fondo redondo de 100 mL. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

15 La LCMS detectó la formación del producto objetivo. Se agregaron 100 mL de EA y 50 mL de agua al sistema de reacción. Las fases orgánica y acuosa se separaron. La fase acuosa se extrajo además con EA dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el Compuesto B9-5 (140 mg, 32 % de rendimiento) como un líquido oleoso amarillo pálido.

20 Etapa 5: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((6,6-difluoro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

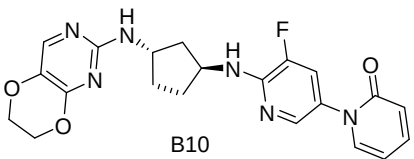
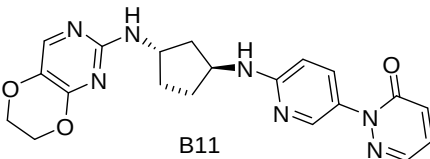
25 A temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente el Compuesto B9-5 (60 mg, 0,29 mmol, 1,0 eq), el Compuesto B9-6 (94 mg, 0,35 mmol, 1,2 eq), fluoruro de cesio (220 mg, 1,45 mmol, 5,0 eq), DMSO (2 mL) y trietilamina (118 mg, 1,16 mmol, 4,0 eq) a un matraz de fondo redondo de 25 mL. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante la noche.

30 La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se filtró a través de diatomita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (fase móvil: agua (FA)-ACN; gradiente: 0 % a 80 % de B por 50 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((6,6-difluoro-6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (92 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,28 (dt, J = 17,7, 7,7 Hz, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 1,95 – 1,78 (m, 2H), 1,49 (td, J = 13,6, 7,5 Hz, 2H).

Ejemplos B10 a B11 (Compuestos B10 y B11)

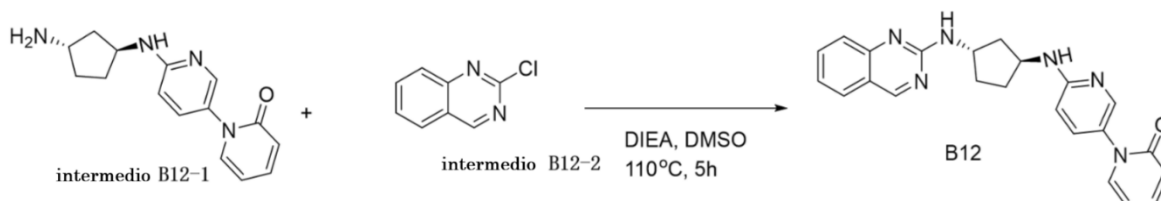
Con referencia a los métodos de preparación B1 y B2 y los métodos de preparación de los Ejemplos de la presente solicitud, se prepararon los siguientes Compuestos:

No.	Compuesto	No.	Compuesto
B10	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,85 – 7,81 (m, 2H), 7,66 – 7,62 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 6,91 – 6,86 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,73 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,49 – 6,44 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,31 – 6,26 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,52 – 4,44 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,36 (m, 2H), 4,27 – 4,17 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (td, <i>J</i> = 6,9, 4,4 Hz, 2H), 1,64 – 1,43 (m, 2H).	B11	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,10 – 8,08 (m, 1H), 8,02 – 7,99 (dd, <i>J</i> = 3,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 – 7,81 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,04 – 7,00 (dd, <i>J</i> = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,87 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,77 – 6,73 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,54 – 6,49 (dd, <i>J</i> = 8,9, 0,7 Hz, 1H), 4,41 – 4,37 (m, 2H), 4,31 – 4,19 (m, 2H), 4,16 – 4,12 (m, 2H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,52 – 1,42 (m, 2H).

Ejemplo B12 (Compuesto B12)

10 Síntesis de

6'-(((1*S*,3*S*)-3-(quinazolin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2*H*-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Se agregó el Compuesto Intermedio B12-2 (50 mg, 0,3 mmol) a 5 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron el Compuesto Intermedio B12-1 (100 mg, 0,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 mL, 1,16 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo

reaccionar a 110 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener 51,3 mg de

5 6'-(((1S,3S)-3-(quinazolin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

LCMS: Rt = 0,879 min, [M+H]⁺ = 399. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 4H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,29 – 6,24 (m, 1H), 4,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,17 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 2H).

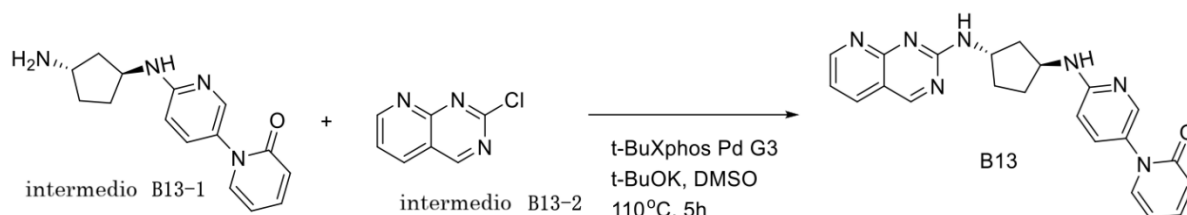
10

Ejemplo B13 (Compuesto B13)

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



15 Se agregó el Compuesto Intermedio B13-2 (50 mg, 0,3 mmol) a 5 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron el Compuesto Intermedio B13-1 (100 mg, 0,37 mmol), terc-butóxido de potasio (67 mg, 0,6 mmol) y metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (48 mg, 0,06 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a

20 110 °C durante 5 horas.

La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró.

El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener

25 60,2 mg de

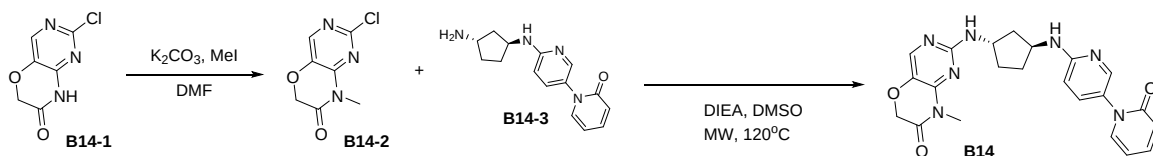
6'-(((1S,3S)-3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

LCMS: Rt = 0,725 min, [M+H]⁺ = 400.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H),

8,01 – 7,89 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,9, 4,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,35 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 2H), 1,98 (dt, $J = 13,0, 6,7$ Hz, 2H), 1,67 – 1,51 (m, 2H).

5 Ejemplo B14 (Compuesto B14)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B14-2

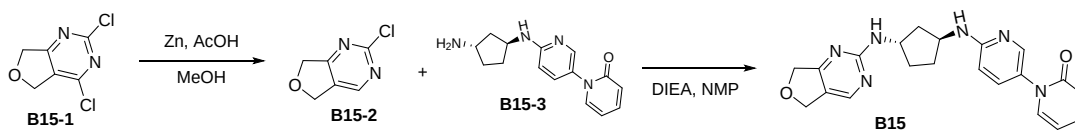
Se disolvió el Compuesto B14-1 (400 mg, 2,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Se agregaron carbonato de potasio (870 mg, 6,3 mmol) y yodometano (300 mg, 2,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó lentamente a agua y se extrajo con acetato de etilo ($15\text{ mL} \times 3$). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1) para obtener 250 mg del Compuesto B14-2 como un sólido blanco (rendimiento: 59 %). LCMS: $[M+H]^+ = 200$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B14

Se disolvieron el Compuesto B14-2 (200 mg, 1,0 mmol) y el Compuesto B14-3 (270 mg, 1,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo ($50\text{ mL} \times 3$). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 95:5) para obtener 23 mg del Compuesto B14 como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 5,3 %). LCMS: $[M+H]^+ = 434$.

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,96 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,31 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (p, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,16 (h, $J = 6,4, 5,6$ Hz, 2H), 1,93 (dq, $J = 22,2, 6,4$ Hz, 2H), 1,54 (tt, $J = 12,7, 6,5$ Hz, 2H).

Ejemplo B15 (Compuesto B15)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B15-2

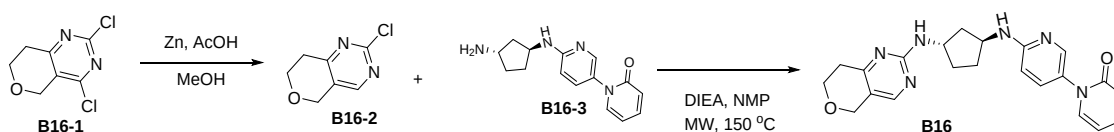
Se agregó el Compuesto B15-1 (1 g, 5,2 mmol) a metanol (10 mL). Se agregó ácido acético glacial (0,9 mL, 15,6 mmol). Se agregó en tandas polvo de zinc (680 mg, 10,4 mmol) bajo un baño de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (5 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 200 mg del Compuesto B15-2 como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 24,5 %). LCMS: $[M+H]^+ = 157$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B15

Se agregaron el Compuesto B15-2 (150 mg, 0,95 mmol) y el Compuesto B15-3 (256,8 mg, 0,95 mmol) a N-metilpirrolidona (4 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,97 mmol). Después que la atmósfera se purgó con nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa preparativa C18 para obtener 90 mg del Compuesto B15 como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 24,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 391$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,49 – 6,39 (m, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 4,71 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H), 4,34 (dq, $J = 24,4, 6,9$ Hz, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,50 (ddd, $J = 16,4, 12,8, 7,0$ Hz, 2H).

Ejemplo B16 (Compuesto B16)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B16-2

Se disolvió el Compuesto B16-1 (1 g, 4,9 mmol) en metanol (10 mL). Se agregó ácido

acético (0,84 mL, 14,7 mmol). se agregó en tandas polvo de zinc (637 mg, 9,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (5 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 350 mg del Compuesto B16-2 como un producto de aceite amarillo (rendimiento: 39,4 %). LCMS: $[M+H]^+ = 171$.

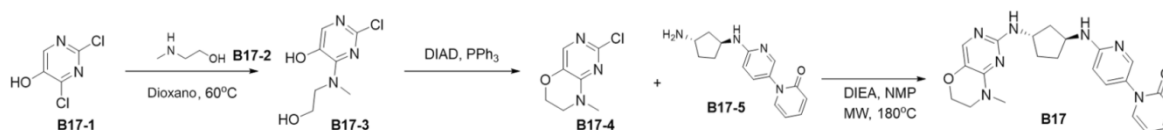
Etapa B: Síntesis del Compuesto B16

Se disolvieron el Compuesto B16-2 (170 mg, 1 mmol) y el Compuesto B16-3 (270 mg, 1 mmol) en N-metilpirrolidona (5 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,35 mL, 2 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron.

El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 % a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 56,8 mg del Compuesto B16 como un sólido amarillo (rendimiento: 14,1 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 405$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,8, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,51 – 6,44 (m, 1H), 6,32 (td, J = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,14 (q, J = 6,4, 5,8 Hz, 1H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 2,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo B17 (Compuesto B17)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B17-3

Se disolvió el Compuesto B17-1 (1 g, 6,1 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano. Se agregó el Compuesto B17-2 (457 mg, 12,2 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 16 horas. El resultante se secó mediante evaporación rotatoria. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 900 mg del Compuesto B17-3 como un sólido blanco (rendimiento: 75 %). LCMS: $[M+H]^+ = 204$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B17-4

Se disolvió el Compuesto B17-3 (900 mg, 5,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL).

Se agregaron trifenilfosfina (2,1 g, 8,1 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,6 mL, 8,1 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó a agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El
5 resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 170 mg del Compuesto B17-4 como un sólido blanco (rendimiento: 17 %). LCMS: $[M+H]^+ = 186$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto B17

Se disolvieron el Compuesto B17-4 (160 mg, 0,86 mmol) y el Compuesto B17-5 (232 mg, 0,86 mmol) en N-metilpirrolidona (1 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,3 mL, 1,73 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 180 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El resultante se purificó mediante cromatografía en
15 columna de fase inversa C18 (0 a 30 % de acetonitrilo/agua) para obtener 5,8 mg del Compuesto B17 como un sólido blanco (rendimiento: 1,6 %). LCMS: $[M+H]^+ = 420$.

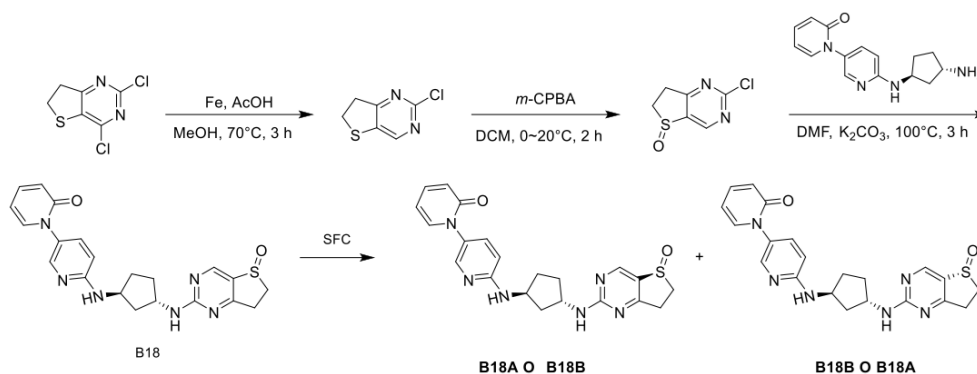
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,52 – 7,33 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H),
20 3,11 (s, 3H), 2,13 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,51 (s, 2H).

Ejemplo B18 (Compuesto B18)

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

Se disolvieron 2,4-dicloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (1,00 g, 4,83 mmol, 1 eq) y ácido acético (1,74 g, 29,0 mmol, 6 eq) en metanol (20 mL). Luego se agregó polvo de hierro (1,08 g, 19,3 mmol, 4 eq) a la mezcla de reacción en tandas. Después de la adición, la mezcla se calentó a 70 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (570 mg, 3,30 mmol, 68,4 % de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis de 5-óxido de 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina

A 0 °C, se agregó una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico (811 mg, 4,00 mmol, 85 % de pureza, 1,15 eq) en diclorometano (5 mL) a una solución de 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (600 mg, 3,48 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,328 min). La mezcla de reacción se desactivo con 10 % de solución de Na₂SO₃ y se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-óxido de 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (450 mg, 2,39 mmol, 68,6 % de rendimiento).

Etapa 3: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (516 mg, 1,91 mmol, 1 eq) y 5-óxido de 2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidina (360 mg, 1,91 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Luego se agregó carbonato de potasio (791 mg, 5,73 mmol, 3 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,412 min). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; Fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; Gradiente: 0 % a 22 % de B por 10 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3

'-bipiridin]-2-ona (100 mg, 232 μ mol, 12,2 % de rendimiento, 98,0 % de pureza). LCMS: MS (ESI) m/z = 423,1 $[M+1]^+$.

Etapa 4: Separación de SFC

6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2

5 H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (100 mg, 232 μ mol, 1 eq) se sometió a separación de SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m); Fase móvil: $[CO_2-ACN/i-PrOH$ (0,1 % de NH_3H_2O)]); B %: 60 %, modo de elución isocrático). Los dos picos separados además se purificaron mediante cromatografía en columna de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μ m; Fase móvil: $[agua$ (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; Gradiente: 0 % a 25 %
10 de B por 10 min) para obtener B18A (pico 1, 10,24 mg, 25,7 μ mol, 22,2 % de rendimiento, 98,7 % de pureza) y B18B (pico 2, 11,06 mg, 28,2 μ mol, 24,3 % de rendimiento, 99,1 % de pureza).

B18A: LCMS MS (ESI) m/z = 423,1 $[M+1]^+$. RMN ^1H : (400 MHz, $DMSO-d_6$):

δ 8,72 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 1,9, 6,9 Hz, 1H),
15 7,45 (ddd, J = 2,1, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 6,67 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,25 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,38 (td, J = 8,1, 13,6 Hz, 1H), 3,12 (br s, 1H), 2,98 (ddd, J = 2,7, 7,6, 13,6 Hz, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,07 - 1,88 (m, 2H), 1,68 - 1,47 (m, 2H).

20 B18B: LCMS m/z = 423,1 $[M+1]^+$. RMN ^1H : (400 MHz, $DMSO-d_6$):

δ 8,72 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,84 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,9, 6,8 Hz, 1H), 7,45 (ddd, J = 2,1, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 6,67 (br d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,25 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 4,36 (sext, J = 6,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,38 (td, J = 8,2, 13,6 Hz, 1H),
25 3,12 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,98 (ddd, J = 2,6, 7,6, 13,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 2H).

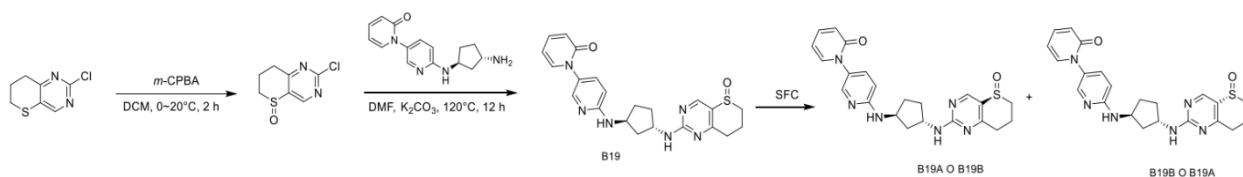
Ejemplo B19 (Compuesto B19)

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)

30 -2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-óxido de 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina

A 0 °C, se agregó una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico (750 mg, 3,70 mmol, 85 % de pureza, 1,15 eq) en diclorometano (8 mL) a una solución de 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (600 mg, 3,21 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,255 min). La mezcla de reacción se desactivo con 10 % de solución de Na₂SO₃ y se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 5-óxido de 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (350 mg, 1,73 mmol, 53,7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

Etapa 2: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-Aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (400 mg, 1,48 mmol, 1 eq) y 5-óxido de 2-cloro-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidina (300 mg, 1,48 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL). Luego se agregó carbonato de potasio (614 mg, 4,44 mmol, 3 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,400 min). La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; Fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; Gradiente: 0 % a 22 % de B por 10 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (330 mg, 756 μmol, 51,1 % de rendimiento, 100 % de pureza).

Etapa 3: Separación de SFC

6'-(((1S,3S)-3-((5-oxido-7,8-dihidro-6H-tiopirano[3,2-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)a

mino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (330 mg, 756 μ mol, 1 eq) se sometió a separación de SFC (Columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm*50 mm, 10 μ m); Fase móvil: [CO₂-ACN/EtOH (0,1 % de NH₃H₂O)]; B %: 48 %, modo de elución isocrático) para obtener B19A (pico 1, 92,95 mg, 213 μ mol, 56,4 % de rendimiento, 100 % de pureza) y B19B (pico 2, 126,02 mg, 287 μ mol, 76,0 % de rendimiento, 98,8 % de pureza).

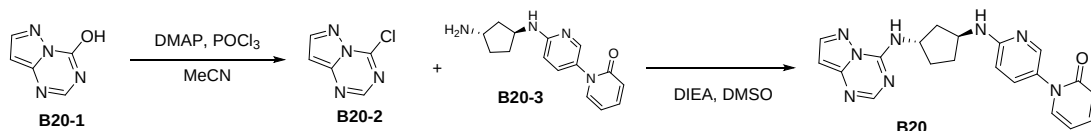
B19A: LCMS (ESI) m/z = 437,1 [M+1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 - 8,41 (m, 1H), 8,02 - 7,86 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,1, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,23 (m, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,20 - 1,77 (m, 6H), 1,64 - 1,42 (m, 2H).

B19B: LCMS (ESI) m/z = 437,1 [M+1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 - 8,40 (m, 1H), 8,03 - 7,86 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 1,7, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,0, 6,7, 9,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,2, 6,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,26 (m, 2H), 3,08 (br dd, J = 3,6, 13,2 Hz, 1H), 2,89 (dt, J = 1,9, 13,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 2H), 2,21 - 1,78 (m, 6H), 1,60 - 1,44 (m, 2H).

Ejemplo B20 (Compuesto B20)



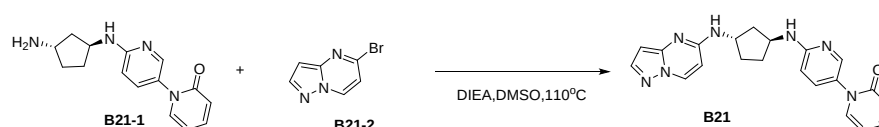
Etapa A: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto B20-1 (272 mg, 2 mmol) y benzotriazol (600 mg, 5 mmol) en 3 mL acetonitrilo. Se agregó trietilamina (0,84 mL, 6 mmol), seguido por la adición gota a gota de oxiclورو de fósforo (0,28 mL, 3 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 6 horas. La mezcla de reacción se secó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en 5 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron N,N-Diisopropiletilamina (780 mg, 6 mmol) y el Compuesto B20-3 (270 mg, 1 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se agregó a 20 mL de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (10 mL $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 0 a 10 % de

metanol/diclorometano) para obtener 55 mg del compuesto objetivo como un sólido blancuzco (rendimiento: 14 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 389$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,20 – 8,09 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,9$, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0$, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,49 – 6,40 (m, 2H), 6,27 (td, $J = 6,7$, 1,4 Hz, 1H), 4,76 (h, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,17 (ddd, $J = 13,2$, 10,9, 6,5 Hz, 3H), 1,95 (ddd, $J = 13,1$, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,55 (dt, $J = 15,6$, 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo B21 (Compuesto B21)

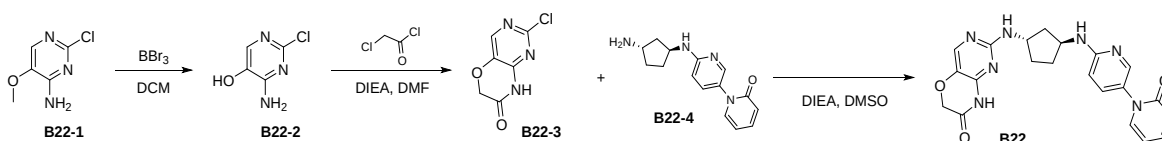


Etapa A: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvió el Compuesto B21-1 (100 mg, 0,37 mmol) en 3 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron el Compuesto B21-2 (72,9 mg, 0,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (142 mg, 1,1 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó a 20 mL de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo (10 mL $\times$ 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El resultante se purificó mediante placa de silicona preparativa (agente revelador: diclorometano/metanol = 10/1) para obtener 12,6 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (rendimiento: 8,8 %). LCMS: $[M+H]^+ = 388$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 6,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,40 – 6,23 (m, 2H), 6,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,45 (dq, $J = 28,4$, 6,8 Hz, 2H), 2,34 – 2,17 (m, 1H), 1,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,57 (dd, $J = 7,2$, 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo B22 (Compuesto B22)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B22-2

Se disolvió el Compuesto B22-1 (9 g, 56,6 mmol) en diclorometano (1 L). se agregó

tribromuro de boro (87 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó lentamente a agua helada para desactivar la reacción, y luego se extrajo con diclorometano (1 L $\times$ 3). La fase acuosa se ajustó a débilmente básico con agua amoniacal y se secó mediante evaporación rotatoria. El sólido resultante se extrajo con
5 diclorometano/metanol = 10:1 (1 L), se filtró, y el filtrado se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 95:5) para obtener 5,5 g del Compuesto B22-2 como un sólido blanco (rendimiento: 67 %). LCMS: $[M+H]^+ = 146$.

Etapas B: Síntesis del Compuesto B22-3

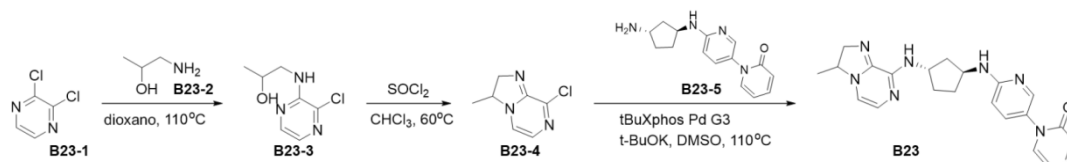
10 Se disolvió el Compuesto B22-2 (3 g, 20,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (7,9 g, 61,8 mmol). A 0 °C, se agregó cloruro de cloroacetilo (2,3 g, 20,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El resultante se
15 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (diclorometano:metanol = 97:3) para obtener 1,5 g del Compuesto B22-3 como un sólido gris (rendimiento: 39 %). LCMS: $[M+H]^+ = 186$.

Etapas C: Síntesis del Compuesto Objetivo

20 Se disolvieron el Compuesto B22-3 (150 mg, 0,81 mmol) y el Compuesto B22-4 (218 mg, 0,81 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,42 mL, 2,43 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 120 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El resultante se purificó mediante placa de silicona preparativa
25 (diclorometano:metanol = 10:1) para obtener 4,8 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (rendimiento: 1,4 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 420$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,25 – 7,87 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,8, 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (td, J
30 = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (q, J = 7,2, 6,4 Hz, 2H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 2,02 – 1,81 (m, 1H), 1,55 (td, J = 13,2, 11,6, 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo B23 (Compuesto B23)



Etapa A: Síntesis del Compuesto B23-3

Se disolvió el Compuesto B23-1 (10 g, 67,6 mmol) en 100 mL de 1,4-dioxano. Se agregó el Compuesto B23-2 (10 g, 133,4 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se secó mediante evaporación rotatoria. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 11,2 g del Compuesto B23-3 como un producto oleoso amarillo (rendimiento: 88,2 %). LCMS: $[M+H]^+ = 188$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto B23-4

Se disolvió el Compuesto B23-3 (940 mg, 5,0 mmol) en 30 mL de cloroformo. Se agregó cloruro de tionilo (1,1 mL, 15 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se secó mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en metanol, y el pH se ajustó a 8 utilizando una resina de intercambio iónico de hidróxido. La mezcla se filtró y se secó mediante evaporación rotatoria. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 320 mg del Compuesto B23-4 como un sólido blanco (rendimiento: 37,9 %). LCMS: $[M+H]^+ = 170$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto Objetivo

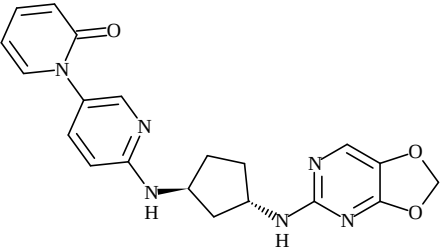
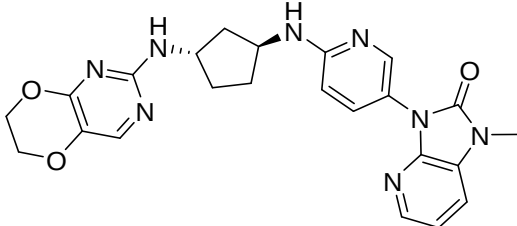
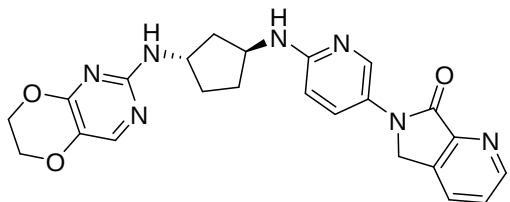
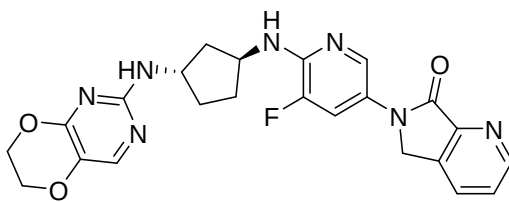
Se agregaron el Compuesto B23-4 (320 mg, 1,9 mmol) y el Compuesto B23-5 (612 mg, 2,27 mmol) a 5 mL de sulfóxido de dimetilo anhidro. Se agregaron fosfato de potasio (806 mg, 3,8 mmol) y metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (302 mg, 0,38 mmol). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (0 a 20 % de acetonitrilo/agua) para obtener 7,1 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 1 %). LCMS: $[M+H]^+ = 404$.

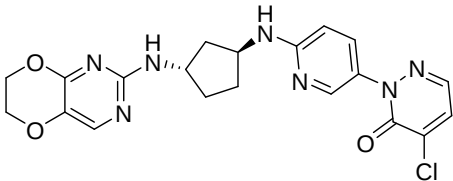
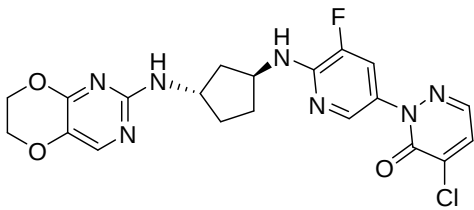
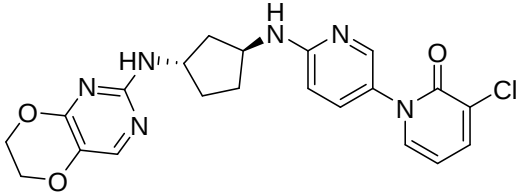
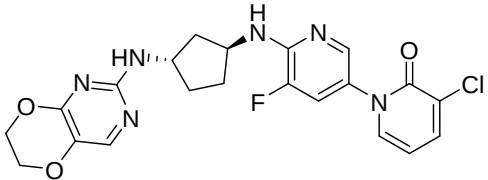
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,2, 6,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 3H),

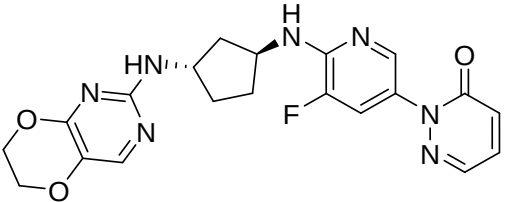
6,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,48 – 6,41 (m, 1H), 6,27 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,00 – 4,85 (m, 1H), 4,45 (h, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,34 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,2, 8,4$ Hz, 1H), 2,18 (ddd, $J = 12,0, 9,2, 5,6$ Hz, 2H), 2,06 (dq, $J = 13,2, 6,4$ Hz, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,69 (dt, $J = 14,4, 6,0$ Hz, 1H), 1,53 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H).

5 Ejemplos B24, B25, B27 a B33

Con referencia a los métodos de preparación anteriores para los compuestos, se prepararon los siguientes Compuestos:

B24	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7,94$ - 7,89 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,8, 6,9$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 2,1, 6,7, 9,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,26 (dt, $J = 1,1, 6,7$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,40 - 4,15 (m, 2H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,56 - 1,39 (m, 2H).	B25	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,29 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,48 (qd, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 2H).
B27	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,83 (s,	B28	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (dd, $J = 4,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 13,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,83 (s,

	1H), 7,62 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,43 – 4,37 (m, 2H), 4,23 (dq, $J = 20,7, 6,7$ Hz, 2H), 4,17 – 4,09 (m, 2H), 2,17 – 1,98 (m, 3H), 1,83 (ddt, $J = 13,2, 7,5, 4,2$ Hz, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 2H).		1H), 7,63 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,45 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 2H), 4,22 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,62 – 1,45 (m, 2H).
B29	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 – 8,08 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,00 – 7,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,01 – 6,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,80 – 6,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,55 – 6,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,42 – 4,37 (t, $J = 4,1$ Hz, 2H), 4,32 – 4,17 (dd, $J = 30,3, 7,1$ Hz, 2H), 4,17 – 4,10 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,18 – 1,95 (m, 2H), 1,91 – 1,74 (hept, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,53 – 1,38 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H).	B30	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 – 8,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,01 – 7,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,86 – 7,84 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,83 – 7,82 (s, 1H), 7,66 – 7,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,54 – 4,44 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,41 – 4,37 (m, 2H), 4,27 – 4,18 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 2H), 2,17 – 2,02 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,61 – 1,43 (m, 2H).
B31	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 2,7$	B32	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,86 – 7,78 (m, 2H), 7,70 (dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H),

	Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 2H), 4,28 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 2,18 – 2,03 (m, 2H), 1,85 (hept, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,54 – 1,39 (m, 2H).		6,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,22 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,17 – 4,09 (m, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 1H), 1,53 – 1,40 (m, 1H).
B33			RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (dd, $J = 3,7, 1,8$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 12,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 2H), 4,21 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,48 (ddd, $J = 9,3, 7,0, 4,7$ Hz, 1H).

Ejemplo B26 (Compuesto B26)

Síntesis

de

3-(6-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona



5

A temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente el Compuesto B26-1 (200 mg, 0,49 mmol), el Compuesto B26-2 (110 mg, 0,73 mmol, 1,5 eq), carbonato de potasio (200 mg, 1,47 mmol, 3 eq), yoduro de cobre(I) (47 mg, 0,24 mmol, 0,5 eq), 8-hidroxiquinolina (36 mg, 0,24 mmol, 0,5 eq) y DMSO (3 mL) a un tubo de reacción para microondas de 10 mL. El sistema de reacción se purgó con atmósfera de nitrógeno, luego se calentó a 160 °C y se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas durante 2 horas.

10

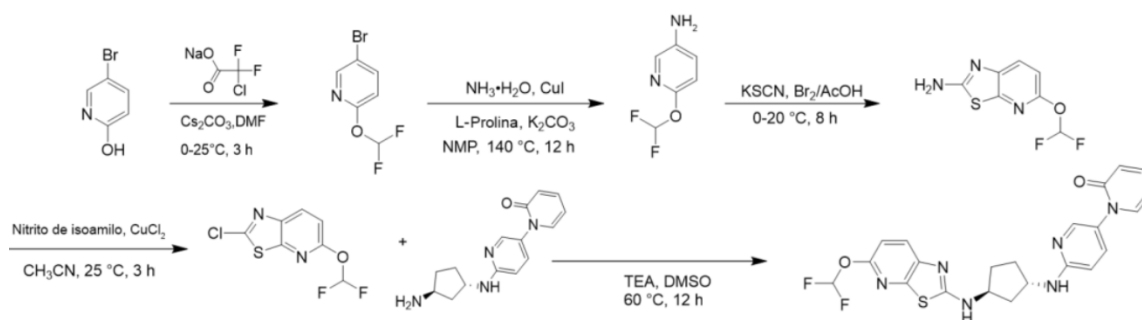
La LC-MS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se filtró y

concentró. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (fase móvil: agua (FA)-ACN; gradiente: 0 % a 80 % de B por 50 min) para obtener el Compuesto objetivo (99 mg).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,49 (h, J = 7,0 Hz, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 2H), 4,22 (dt, J = 14,1, 6,9 Hz, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,12 (dq, J = 13,5, 4,5 Hz, 2H), 1,91 (td, J = 6,7, 3,6 Hz, 2H), 1,58 (ddd, J = 16,7, 14,2, 8,6 Hz, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 1H).

Ejemplo C1

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina

A temperatura ambiente, se disolvió 5-bromopiridin-2-ol (10,0 g, 57,5 mmol, 1,00 eq) en DMF (200 mL). Se agregó carbonato de cesio (22,5 g, 69,0 mmol, 1,20 eq). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. Luego se agregó 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (26,3 g, 172 mmol, 3,00 eq). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1,5 horas.

La LCMS mostró el MS del producto objetivo (RT = 0,537 min, m/z = 223,9 $[M+H]^+$). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron 600 mL de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 mL $\times$ 5). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El resultante se mezcló con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo para obtener 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina como un líquido oleoso incoloro (3,01 g, 13,4 mmol, 23,38 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z

= 223,9 [M+H]⁺.

Etapa 2: Síntesis de 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina

A temperatura ambiente, se agregaron 5-bromo-2-(difluorometoxi)piridina (3,00 g, 13,4 mmol, 1,00 eq), agua amoniacal (2,35 g, 20,1 mmol, 2,58 mL, 30 % de pureza, 1,50 eq),
5 yoduro de cobre(I) (510 mg, 2,68 mmol, 0,2 eq), carbonato de potasio (2,78 g, 20,09 mmol, 1,50 eq) y L-prolina (616,76 mg, 5,36 mmol, 0,40 eq) a N-metilpirrolidona (30 mL). La mezcla se calentó a 140 °C en un recipiente sellado y se agitó durante 12 horas.

La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) indicó que se completó la reacción del material de partida. Se agregaron 20 mL de agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo
10 (30 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El resultante se mezcló con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina como un producto oleoso amarillo (1,3 g, 8,12 mmol, 60,62 % de rendimiento).

15 Etapa 3: Síntesis de 5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

En un baño de hielo a 0 °C, se disolvieron 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina (1,00 g, 6,25 mmol, 1,00 eq) y tiocianato de potasio (4,86 g, 50,0 mmol, 4,84 mL, 8,00 eq) en ácido acético glacial (3,00 mL). Se agregó lentamente gota a gota una solución de bromo (2,99 g, 18,8 mmol, 965 µL, 3,00 eq) en ácido acético glacial (1,00 mL), manteniendo la temperatura de
20 reacción por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar naturalmente a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 8 horas.

La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) indicó que se completó la reacción del material de partida. Se agregaron 5 mL de agua, y la mezcla se calentó a 85 °C. La mezcla se filtró mientras estaba caliente. La torta de filtro se agregó a ácido acético (1,5 mL), se calentó a
25 85 °C, y se filtró mientras estaba caliente. Los dos filtrados se combinaron, y el pH se ajustó a 8 con agua amoniacal en un baño de agua helada, lo que resulta en la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo. La mezcla se filtró bajo presión reducida, y la torta de filtro se secó para obtener 5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina como un sólido amarillo (0,9 g, 4,14 mmol, 66,35 % de rendimiento).

30 Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridina

A temperatura ambiente, se disolvió 5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,90 g, 4,14 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (15 mL). Bajo protección de nitrógeno, se agregaron

nitrito de isoamilo (728 mg, 6,22 mmol, 837 μ L, 1,50 eq) y cloruro de cobre(II) (669 mg, 4,97 mmol, 161 μ L, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas.

La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) indicó que se completó la reacción del material de partida. Se agregaron 8 mL de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregaron 25 mL de agua para diluir la mezcla, seguida por extracción con acetato de etilo (80 mL $\times$ 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El resultante se mezcló con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para obtener 2-cloro-5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco (0,7 g, 2,96 mmol, 71,39 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 236,9 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron 2-cloro-5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridina (200 mg, 845 μ mol, 1 eq), clorhidrato de 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (259 mg, 845 μ mol, 1,00 eq, HCl), y trietilamina (257 mg, 2,54 mmol, 352 μ L, 3,00 eq) a DMSO (10,0 mL). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

La LCMS mostró el MS del producto objetivo (RT = 0,423 min, m/z = 471,1 $[M+H]^+$). Se agregaron 30 mL de agua a la mezcla de reacción para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 mL $\times$ 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El resultante se mezcló con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona como un sólido amarillo (124 mg, 264 μ mol, 31,18 % de rendimiento).

LCMS (ESI) m/z = 471,1 $[M+H]^+$.

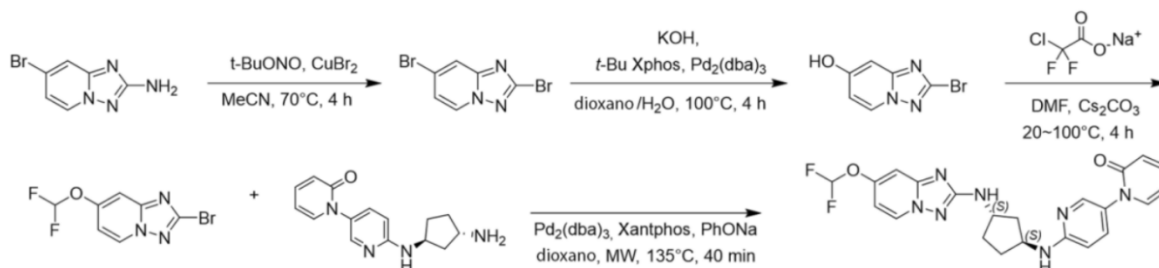
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,41 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,1, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,02 - 6,88 (m, 2H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,2, 6,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,26 (m, 2H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 1,96 (tq, J = 6,6, 13,7 Hz, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo C2

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2
H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron 7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,00 g, 9,39 mmol, 1 eq), bromuro de cobre(II) (3,15 g, 14,1 mmol, 1,5 eq) y nitrito de terc-butilo (1,45 g, 14,1 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (120 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,452 min). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,00 g, 7,22 mmol, 76,9 % de rendimiento). Esta se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI) m/z = 277,9 [M+1]⁺.

Etapa 2: Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol

Se disolvieron 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,00 g, 7,22 mmol, 1 eq), hidróxido de potasio (1,2 g, 21,7 mmol, 3 eq), t-Bu XPhos (675 mg, 1,59 mmol, 0,22 eq) y Pd₂(dba)₃ (728 mg, 794 μmol, 0,11 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (5 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,358 min). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL) para diluir la mezcla. La fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico diluido y luego se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (860 mg, 3,97 mmol, 54,9 % de rendimiento, 98,7 % de pureza). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI) m/z =

215,9 [M+1]⁺.

Etapa 3: Síntesis de 2-bromo-7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (400 mg, 1,84 mmol, 1 eq) y carbonato de cesio (721 mg, 2,21 mmol, 1,2 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego se agregó clorodifluoroacetato de sodio (844 mg, 5,53 mmol, 3 eq) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: C18 150×30 mm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 30 % a 60 % de B por 7 min) para obtener 2-bromo-7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (230 mg, 871 μmol, 47,2 % de rendimiento, 100 % de pureza). LCMS (ESI) m/z = 263,9 [M+1]⁺.

Etapa 4: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 2-Bromo-7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 379 μmol, 1 eq), 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (123 mg, 455 μmol, 1,2 eq), XantPhos (17,5 mg, 30,3 μmol, 0,08 eq), fenóxido de sodio (66,0 mg, 568 μmol, 1,5 eq) y Pd2(dba)3 (13,9 mg, 15,2 μmol, 0,04 eq) en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a 135 °C bajo irradiación de microondas durante 40 minutos. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,391 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: C18 150×30 mm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 12 % a 42 % de B por 7 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((7-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (49,0 mg, 103 μmol, 27,1 % de rendimiento, 95,1 % de pureza).

LCMS (ESI) m/z = 454,2 [M+1]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,63 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,22 (m, 4H), 7,14 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 6,52 (d, J

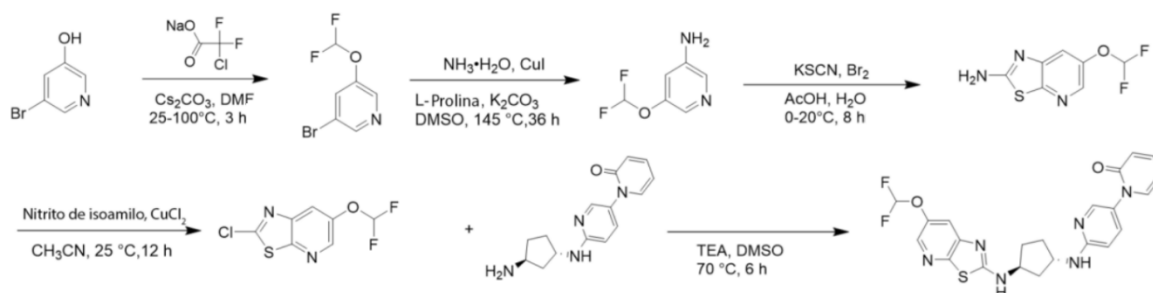
= 9,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,26 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,15 (qd, J = 6,8, 13,4 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 2,02 - 1,82 (m, 2H), 1,64 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo C3

Síntesis

de

5 6'-(((1S,3S)-3-((6-(difluorometoxi)thiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina

10 A temperatura ambiente, se disolvió 3-bromo-5-hidroxipiridina (40,0 g, 230 mmol, 1,00 eq) en DMF (800 mL). Se agregó Cs_2CO_3 (89,9 g, 276 mmol, 1,20 eq). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. Luego se agregó 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (105 g, 690 mmol, 3,00 eq). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 1,5 horas.

15 La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) indicó que se completó la reacción del material de partida y del producto objetivo formado. Se agregaron 60 mL de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El resultante se mezcló con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo puro para obtener
20 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina como un producto oleoso amarillo (6,3 g, 28,1 mmol, 12,23 % de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis de 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina

25 A temperatura ambiente, se agregaron 3-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (5,00 g, 22,3 mmol, 1,00 eq), agua amoniacal (3,91 g, 33,5 mmol, 4,30 mL, 30 % de pureza, 1,50 eq), yoduro de cobre(I) (850 mg, 4,46 mmol, 0,20 eq), K_2CO_3 (4,63 g, 33,48 mmol, 1,5 eq) y N,N'-bis(2-furilmetil)oxalamida (2,22 g, 8,93 mmol, 0,4 eq) a NMP (10 mL). La mezcla se hizo reaccionar en un recipiente sellado. La mezcla se calentó a 145 °C y se agitó durante 36 horas.

La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) indicó que se completó la reacción del material de partida y se formó una nueva mancha principal. Se agregaron 100 mL de agua a la mezcla de reacción para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para obtener el producto objetivo 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (3 g, 18,7 mmol, 83,94 % de rendimiento).

Etapa 3: Síntesis de 6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

En un baño de hielo a 0 °C, se disolvieron 5-(difluorometoxi)piridin-3-amina (2,00 g, 12,5 mmol, 1,00 eq) y KSCN (9,71 g, 100 mmol, 9,68 mL, 8,00 eq) en AcOH (6 mL). Se agregó lentamente gota a gota una solución de Br₂ (5,99 g, 37,5 mmol, 1,93 mL, 3,00 eq) en AcOH (2 mL), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 0 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar naturalmente a 20 °C y se agitó durante 8 horas.

La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) indicó que no se completó la reacción del material de partida y que se formó una nueva mancha para el producto objetivo. Se agregaron 5 mL de agua, y la mezcla se calentó a 85 °C. La mezcla se filtró mientras estaba caliente. La torta de filtro se agregó a 1,5 mL de ácido acético, se calentó a 85 °C, y se filtró mientras estaba caliente. Los dos filtrados se combinaron, y el pH se ajustó a 8 con agua amoniacal en un baño de agua helada, lo que resulta en la precipitación de una gran cantidad de sólido amarillo. La mezcla se filtró bajo presión reducida, y la torta de filtro se secó. El resultante se mezcló con gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para obtener el producto sólido objetivo 6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina como un sólido amarillo (460 mg, 2,12 mmol, 16,96 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 218,0 [M+H]⁺.

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridina

A temperatura ambiente, se disolvió 6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (450 mg, 2,07 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (10 mL). Bajo protección de nitrógeno, se agregaron nitrito de isoamilo (364 mg, 3,11 mmol, 418 µL, 1,50 eq) y CuCl₂ (334 mg, 2,49 mmol, 1,20 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas.

La LCMS mostró el MS del producto objetivo (RT = 0,524 min, m/z = 236,9 [M+H]⁺). Se agregaron 20 mL de solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se agitó durante 10

minutos. Se agregaron 100 mL de agua para diluir la mezcla, seguida por extracción con acetato de etilo (150 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para obtener el producto objetivo 2-cloro-6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridina como un sólido blanco (275 mg, 1,16 mmol, 56,09 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z = 236,9 [M+H]⁺.

Etapa 5: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron 2-cloro-6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridina (100 mg, 423 μmol, 1,00 eq), 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (114 mg, 423 μmol, 1 eq) y TEA (128 mg, 1,27 mmol, 176 μL, 3,00 eq) a DMSO (2,00 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas.

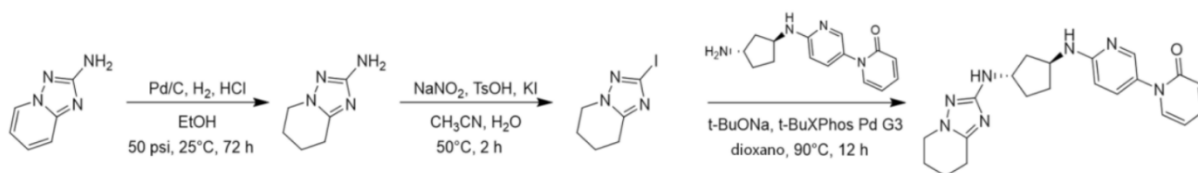
La LCMS mostró el MS del producto objetivo (RT = 0,417 min, m/z = 471,2 [M+H]⁺). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron 10 mL de agua para diluir la mezcla, seguida por extracción con acetato de etilo (60 mL × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y concentraron bajo presión reducida. El resultante se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1) para obtener el producto objetivo 6'-(((1S,3S)-3-((6-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona como un sólido amarillo pálido (198 mg, 421 μmol, 99,58 % de rendimiento).

LCMS (ESI) m/z = 471,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,07 (m, 3H), 6,97 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,2, 6,7 Hz, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 2H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 2H).

Ejemplo C4

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

A 25 °C, se disolvieron [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,50 g, 18,6 mmol, 1,00 eq), paladio sobre carbono húmedo (0,40 g, 10 % de pureza) y HCl (3,65 mL, 36,5 % de pureza, 2,00 eq) en etanol (30 mL). La atmósfera luego se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla se hizo reaccionar bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 72 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y concentró para obtener 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,50 g, 97,1 % de rendimiento). MS (ESI) m/z = 139,1 [M+1]⁺.

Etapa 2: Síntesis de 2-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron 5,6,7,8-Tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,20 g, 1,45 mmol, 1,00 eq), yoduro de potasio (601 mg, 3,62 mmol, 2,50 eq), ácido p-toluenosulfónico (997 mg, 5,79 mmol, 4,00 eq) y nitrito de sodio (200 mg, 2,89 mmol, 2,00 eq) en acetonitrilo (2 mL) y agua (0,40 mL). La mezcla luego se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas.

La TLC (diclorometano:metanol = 20:1) indicó que el material de partida se consumió completamente (R_f = 0,24).

La mezcla de reacción se concentró, luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (70 mL). las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 50:1 a 1:1) para obtener 2-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (250 mg, 69,4 % de rendimiento).

Etapa 3: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 2-yodo-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (200 mg, 1,00 eq), 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (217 mg, 1,00 eq), terc-butóxido de sodio (232 mg, 2,41 mmol, 3,00 eq) y t-BuXPhos Pd G3 (63,8 mg, 0,10 eq) en

1,4-dioxano (15 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla luego se calentó a 90 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto.

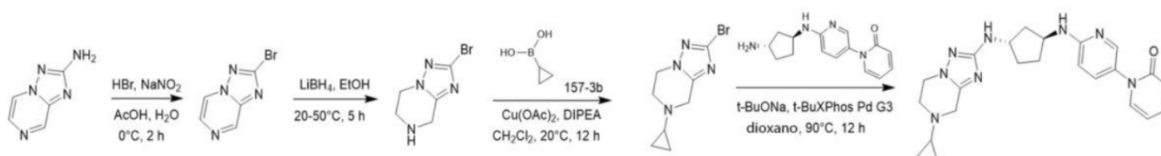
La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: C18 150×30 mm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 2 % a 32 % de B por 7 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (45 mg, 13,80 % de rendimiento, 96,4 % de pureza).

LCMS (ESI) m/z = 392,2 $[M+1]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,36 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 2H), 6,47 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 4,06 (quinteto, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,35 - 2,16 (m, 2H), 2,09 - 1,87 (m, 5H), 1,66 - 1,51 (m, 2H).

Ejemplo C5

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

A 0 °C, se disolvieron [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (7,00 g, 51,8 mmol, 1,00 eq) y ácido bromhídrico (29,3 mL, 48 % de pureza, 5,00 eq) en ácido acético (40 mL). Luego se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (7,15 g, 2,00 eq) en agua (40 mL) a la mezcla de reacción. Después de la adición, la reacción se mantuvo durante 2 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto.

La mezcla de reacción se concentró, luego se diluyó con agua (100 mL) y acetato de etilo (60 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 a 1:1)

para obtener 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (3,50 g, 33,9 % de rendimiento). LCMS (ESI) $m/z = 200,9 [M+1]^+$.

Etapas 2: Síntesis de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

5 A 20 °C, se disolvió 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (3,00 g, 1,00 eq) en etanol (20 mL). Luego se agregó borohidruro de litio (2,00 M, 30,2 mL, 4,00 eq) a la solución. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante 5 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se desactivó con ácido clorhídrico 1 M (800 mL). La mezcla luego se lavó con acetato de etilo (30 mL $\times$ 2), y las fases orgánicas se
10 desecharon. La fase acuosa se ajustó a pH = 9 con solución saturada de carbonato de sodio y luego se extrajo con diclorometano (40 mL $\times$ 5). Las fases orgánicas de la segunda extracción se lavaron con solución salina saturada (30 mL $\times$ 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm
15 5 μ m; Fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; Gradiente: 1 % a 30 % de B por 9 min) para obtener 2-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,60 g, 52,3 % de rendimiento). MS (ESI) $m/z = 203,0 [M+1]^+$.

Etapas 3: Síntesis de 2-bromo-7-ciclopropil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Se disolvieron 2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,70 g,
20 3,45 mmol, 1,00 eq), ácido ciclopropilborónico (4441 mg, 5,17 mmol, 1,50 eq), acetato de cobre(II) (1,25 g, 6,90 mmol, 2,00 eq) y N,N-diisopropiletilamina (891 mg, 1,20 mL, 2,00 eq) en diclorometano (2 mL). La mezcla luego se agitó a 20 °C durante 12 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto.

La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y agua (30 mL). La fase
25 acuosa luego se extrajo con diclorometano (10 mL $\times$ 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 a 1:1) para obtener 2-bromo-7-ciclopropil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (160 mg, 19,09 % de
30 rendimiento). MS (ESI) $m/z = 243,0 [M+1]^+$.

Etapas 4: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)ciclopent

til)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 2-Bromo-7-ciclopropil-6,8-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (140 mg, 1,00 eq), 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (156 mg, 1,00 eq), terc-butoxido de sodio (166 mg, 3,00 eq) y t-BuXPhos Pd G3 (45,7 mg, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (12 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla luego se calentó a 90 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto.

La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: C18 150×30 mm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 5 % a 35 % de B por 7 min y Columna: C18 150×30 mm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 5 % a 35 % de B por 7 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (20 mg, 8,03 % de rendimiento).

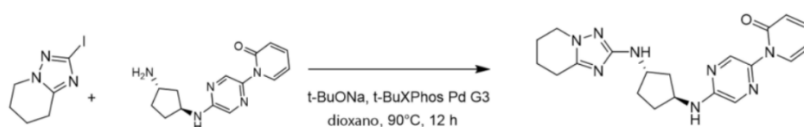
LCMS (ESI) m/z = 433,2 [M+1]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (ddd, J = 2,4, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,23 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 4,77 (br dd, J = 1,2, 5,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 0,62 - 0,55 (m, 2H), 0,54 - 0,48 (m, 2H).

Ejemplo C6

Síntesis

de 1-(5-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa

1:

Síntesis

de 1-(5-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

Se disolvieron 2-Yodo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (300 mg, 1,00 eq), 1-(5-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (327 mg, 1,00 eq), terc-butoxido de sodio (347 mg, 3,61 mmol, 3,00 eq) y t-BuXPhos Pd G3 (95,7 mg, 0,10 eq) en

1,4-dioxano (10 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla luego se calentó a 90 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

La LCMS detectó el valor MS del producto.

La mezcla de reacción se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 um; Fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; Gradiente: 0 % a 25 % de B por 10 min) para obtener 1-(5-(((1S,3S)-3-((5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (30 mg, 6,35 % de rendimiento).

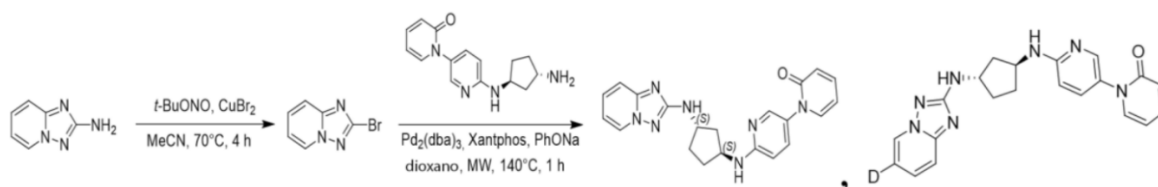
LCMS (ESI) m/z = 391,1 [M-1]⁺.

RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 2,0, 6,8, 9,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 4,93 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 4,04 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H).

Ejemplo C7

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron [1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,90 g, 14,2 mmol, 1,0 eq), bromuro de cobre(II) (4,75 g, 21,3 mmol, 1,5 eq) y nitrito de terc-butilo (2,19 g, 21,3 mmol, 1,50 eq) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,17 g, 11,0 mmol, 77,4 % de rendimiento). Esta

se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS MS (ESI) m/z = 200,0 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 505 μ mol, 1,0 eq), 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (150 mg, 556 μ mol, 1,1 eq), XantPhos (23,4 mg, 40,4 μ mol, 0,08 eq), fenóxido de sodio (87,9 mg, 758 μ mol, 1,5 eq) y $Pd_2(dba)_3$ (18,5 mg, 20,2 μ mol, 0,04 eq) en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a 140 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,347 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo primero se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 μ m; Fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; Gradiente: 12 % a 42 % de B por 9 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (un total de 4 tandas paralelas bajo irradiación de microondas, 83,1 mg, 211 μ mol, 10,5 % de rendimiento, 98,4 % de pureza).

LCMS MS (ESI) m/z = 388,2 $[M+1]^+$.

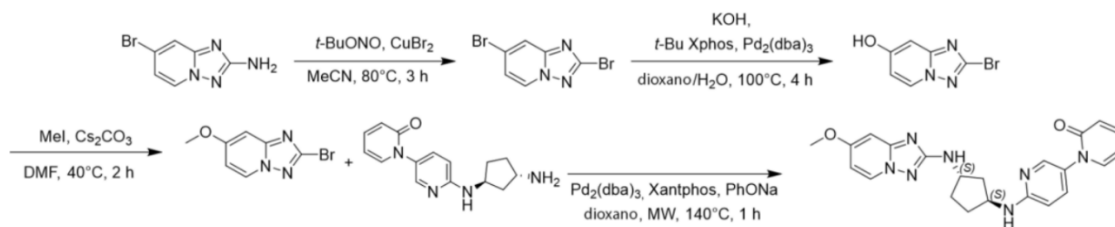
RMN ^1H , (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,61 - 8,55 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,1, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 6,92 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,26 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (sext, J = 6,7 Hz, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,63 - 1,43 (m, 2H).

En la que, utilizando este método de preparación combinado con un método de preparación de deuteración, se preparó el Compuesto C7A deuterado del Compuesto C7, con la estructura es la siguiente:

Datos de identificación: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 3H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,49 - 6,40 (m, 1H), 6,27 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,15 (ddt, J = 12,1, 7,0, 4,5 Hz, 2H), 1,97 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,65 - 1,40 (m, 2H).

Ejemplo C8

6'-(((1S,3S)-3-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bi
piridin]-2-ona



5 Etapa 1: Síntesis de 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron 7-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (2,00 g, 9,39 mmol, 1,0 eq), bromuro de cobre(II) (3,15 g, 14,1 mmol, 1,5 eq) y nitrito de terc-butilo (1,45 g, 14,1 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (120 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,452 min). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2,7-dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,00 g, 7,22 mmol, 76,9 % de rendimiento). Esta se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS MS (ESI) m/z = 277,9 [M+1]⁺.

15 Etapa 2: Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol

Se disolvieron 2,7-Dibromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,00 g, 7,22 mmol, 1,0 eq), hidróxido de potasio (1,20 g, 21,7 mmol, 3,0 eq), t-Bu XPhos (675 mg, 1,59 mmol, 0,22 eq) y Pd2(dba)3 (728 mg, 794 μmol, 0,11 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (5 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,358 min). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua (60 mL) y acetato de etilo (40 mL) para diluir la mezcla. La fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico diluido y luego se extrajo con acetato de etilo (60 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (860 mg, 3,97 mmol, 54,9 % de rendimiento, 98,7 % de pureza). Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS MS (ESI) m/z = 215,9 [M+1]⁺.

Etapa 3: Síntesis de 2-bromo-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol (1,30 g, 6,07 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (4,95 g, 15,2 mmol, 2,5 eq) en N,N-dimetilformamida (20 mL). Luego se agregó Yodometano (1,72 g, 12,2 mmol, 2,0 eq) a la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2-bromo-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (1,00 g, 4,39 mmol, 72,2 % de rendimiento).

Etapa 4: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se disolvieron 2-Bromo-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (100 mg, 439 µmol, 1 eq), 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (130 mg, 482 µmol, 1,1 eq), XantPhos (20,3 mg, 35,1 µmol, 0,08 eq), fenóxido de sodio (76,4 mg, 658 µmol, 1,5 eq) y Pd2(dba)3 (16,1 mg, 17,5 µmol, 0,04 eq) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a 140 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,366 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo primero se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa bajo condiciones ácidas (Columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 µm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 20 % a 50 % de B por 15 min), y luego se purificó además mediante cromatografía preparativa de fase inversa bajo condiciones básicas (Columna: Waters Xbridge 150*25 mm* 5 µm; Fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; Gradiente: 0 % a 30 % de B por 10 min) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (un total de 8 tandas paralelas bajo irradiación de microondas, 69,9 mg, 166 µmol, 4,72 % de rendimiento, 98,9 % de pureza).

LCMS MS (ESI) m/z = 418,2 [M+1]⁺. RMN ¹H, (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,7, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 2,0, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,58 - 6,38 (m, 4H), 6,26 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H), 4,31 (sext, J = 6,4 Hz, 1H), 4,13 (sext, J = 6,7 Hz, 1H),

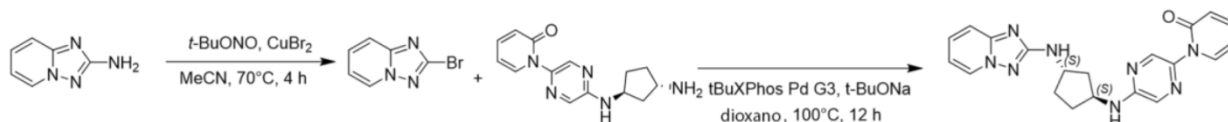
3,82 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,62 - 1,44 (m, 2H).

Ejemplo C9

Síntesis

de

1-(5-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas: Síntesis de 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

Se disolvieron [1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1,90 g, 14,2 mmol, 1,0 eq), bromuro de cobre(II) (4,75 g, 21,3 mmol, 1,5 eq) y nitrito de terc-butilo (2,19 g, 21,3 mmol, 1,50 eq) en acetonitrilo (30 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,17 g, 11,0 mmol, 77,4 % de rendimiento). Esta se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación. LCMS MS (ESI) m/z = 200,0 [M+1]⁺.

Etapas

2:

Síntesis

de

1-(5-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

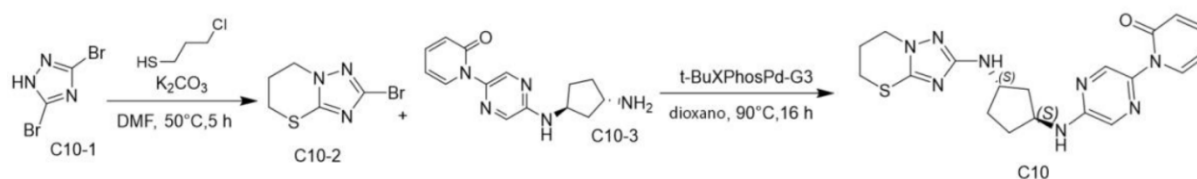
Se disolvieron 2-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (300 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq), 1-(5-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (411 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq), terc-butóxido de sodio (437 mg, 4,54 mmol, 3,0 eq) y tBuXPhos Pd G3 (120 mg, 152 μmol, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La LCMS detectó el valor MS del producto (RT = 0,394 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 μm; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 10 % a 40 % de B por 15 min) para obtener 1-(5-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (79,6 mg, 201 μmol, 13,2 % de rendimiento, 97,9 % de pureza).

LCMS MS (ESI) $m/z = 389,2 [M+1]^+$. RMN ^1H , (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,62 - 8,54 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,5, 6,9$ Hz, 1H), 7,56 - 7,32 (m, 4H), 6,87 (dt, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,32 (dt, $J = 1,3, 6,7$ Hz, 1H), 4,41 - 4,15 (m, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 2H).

Ejemplo C10

Síntesis

de
1-(5-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas: Síntesis de 2-bromo-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]tiazina

Se disolvieron el Compuesto C10-1 (3,00 g, 13,2 mmol, 1,00 eq), 3-cloropropano-1-tiol (1,76 g, 15,8 mmol, 1,55 mL, 1,20 eq) y K_2CO_3 (3,60 g, 26,5 mmol, 2,00 eq) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. Se agregaron 200 mL de agua para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL $\times$ 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido de mezcla de reacción de fases orgánicas se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto C10-2 (800 mg, 3,63 mmol, rendimiento: 27,5 %) como un sólido blanco.

Etapas

2:

Síntesis

de

1-(5-(((1S,3S)-3-((6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

Bajo protección de nitrógeno, se disolvieron el Compuesto C10-3 (300 mg, 1,11 mmol, 1,00 eq), el Compuesto C10-2 (4988 mg, 2,27 mmol, 2,05 eq), t-BuONa (318 mg, 3,32 mmol, 3,00 eq) y [2-(2-aminofenil)fenil]metilsulfonilo-paladio; ditterc-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfina (175 mg, 221 μ mol, 0,20 eq) en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas.

La LCMS y HPLC detectaron la formación del producto objetivo. 200 mL de agua se agregó para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La fase orgánica se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 um; Fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; Gradiente: 12 % a 42 % de B por 11 min) para obtener el Compuesto objetivo (60,0 mg, 146 μmol, rendimiento: 13,2 %) como un compuesto gomoso amarillo pálido. LC-MS: $[M+H]^+ = 411$.

RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 6,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,33 – 6,21 (m, 1H), 5,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 4H), 3,23 – 3,06 (m, 2H), 2,43 – 2,22 (m, 4H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 3H).

Ejemplo C11

Síntesis

1-(5-(((1S,3S)-3-((4-oxido-6,7-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]tiazin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Se disolvió el Compuesto C10 (20,0 mg, 48,7 μmol, 1,00 eq) en THF (8,00 mL). Se agregó NaIO₄ (10,4 mg, 48,7 μmol, 2,70 μL, 1,00 eq) disuelto en H₂O (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 horas.

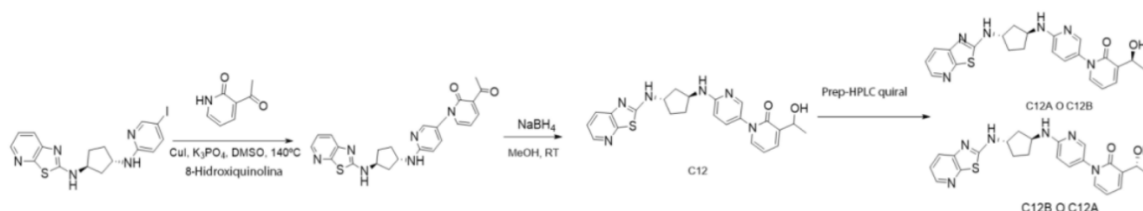
La LCMS y HPLC detectaron la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida. El compuesto se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex Luna C18 150*25 mm*10 um; Fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; Gradiente: 10 % a 40 % de B por 11 min) para obtener el Compuesto objetivo (18,0 mg, 42,2 μmol, rendimiento: 86,6 %) como un sólido blanco. LC-MS: $[M-H]^- = 427,1$.

RMN ^1H , (CLOROFORMO-d, 400 MHz): δ 8,54 (dd, 1H, J = 1,0, 4,3 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,7-7,8 (m, 1H), 7,52 (ddd, 1H, J = 1,9, 6,9, 9,0 Hz), 6,81 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 6,46 (dt, 1H, J = 0,9, 6,8 Hz), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H, J = 5,9, 12,6 Hz), 2,9-3,2 (m,

2H), 2,3-2,5 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H).

Ejemplo C12

Con referencia a los métodos de preparación de los Ejemplos C1 y C3 anteriores, se prepararon los Compuestos C12, C12A y C12B. La ruta sintética es la siguiente:



El Compuesto C12 se sometió a separación quiral (Columna: CHIRALCEL OD-H 5 um 10 mm*250 mm; Fase móvil: n-hexano/etanol = 70:30; Caudal: 5 mL/min; Temperatura de columna: 30 °C) para obtener sólidos blancos C12A y C12B:

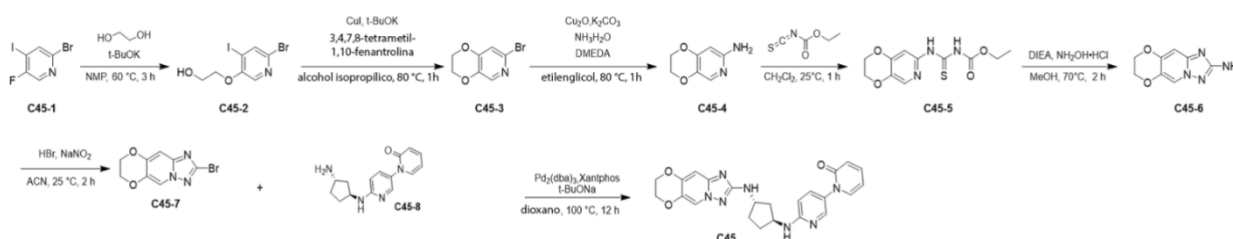
Compuesto C12A, RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 - 8,33 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,4, 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 2,8, 8,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,79 - 4,62 (m, 1H), 4,37 (dt, J = 6,4, 13,8 Hz, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto C12B, RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,54 - 8,37 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 1,4, 4,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo C45

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Eta 1: Síntesis de 2-((6-bromo-4-yodopiridin-3-il)oxi)etan-1-ol

A una solución de C45-1 (8,00 g, 26,5 mmol, 1,00 eq) y etilenglicol (55,6 g, 896 mmol, 50 mL, 33,8 eq) en NMP (50 mL) se agregó t-BuOK (5,95 g, 53,0 mmol, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se secó mediante evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (0,1 % de condición FA) para obtener el Compuesto C45-2 (3,50 g, 10,1 mmol, 38,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Síntesis de 7-bromo-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina

A una solución de C45-2 (3,50 g, 10,1 mmol, 1,00 eq) en isopropanol (35 mL) se agregó CuI (116 mg, 610 μ mol, 0,06 eq), t-BuOK (1,60 g, 14,2 mmol, 1,40 eq) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (192 mg, 814 μ mol, 0,08 eq). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se secó mediante evaporación rotatoria para obtener el Compuesto C45-3 (2,20 g, 9,12 mmol, 89,6 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Etapa 3: Síntesis de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-amina

Se agregaron Cu₂O (14,5 mg, 101 μ mol, 10,4 μ L, 0,01 eq), NH₃H₂O (50,9 g, 407 mmol, 56,0 mL, 40,0 eq), K₂CO₃ (281 mg, 2,04 mmol, 0,200 eq) y N',N'-dimetiletano-1,2-diamina (89,7 mg, 1,02 mmol, 111 μ L, 0,100 eq) a una solución de C45-3 (2,20 g, 10,1 mmol, 1,00 eq) en etilenglicol (20 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad para obtener el Compuesto C45-4 (1,50 g, crude) como un producto oleoso amarillo.

Etapa 4: Síntesis de N-((2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridin-7-il)carbamotioil)carbamato de etilo

Se agregó N-(tioiminocarbamato) de etilo (1,29 g, 9,86 mmol, 1,00 eq) a una solución de C45-4 (1,50 g, 9,86 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (15 mL). La mezcla se agitó a 25 °C

durante 1 hora.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se secó mediante evaporación rotatoria para obtener el Compuesto C45-5 (2,20 g, 7,77 mmol, 78,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5: Síntesis de 7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina

Se agregaron $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,43 g, 34,9 mmol, 4,50 eq) y DIEA (3,01 g, 23,30 mmol, 4,06 mL, 3 eq) a una solución de C45-5 (2,20 g, 7,77 mmol, 1,00 eq) en metanol (15 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró. La torta de filtro fue el Compuesto C45-6 (1,30 g, 6,76 mmol, 87,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 6: Síntesis de 2-bromo-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

A 0 °C, se agregaron NaNO_2 (359 mg, 5,20 mmol, 2,00 eq) y HBr (1,21 g, 5,98 mmol, 812 μL , 2,30 eq) a una solución de C45-6 (500 mg, 2,60 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se secó mediante evaporación rotatoria para obtener el Compuesto C45-7 (300 mg, 1,17 mmol, 45,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 7: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se agregaron t-BuONa (225 mg, 2,34 mmol, 2,00 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (107 mg, 117 μmol , 0,100 eq) y XantPhos (135 mg, 234 μmol , 0,200 eq) a una solución de C45-7 (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 eq) y C45-8 (316 mg, 1,17 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó bajo protección de nitrógeno a 100 °C durante 12 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se secó mediante

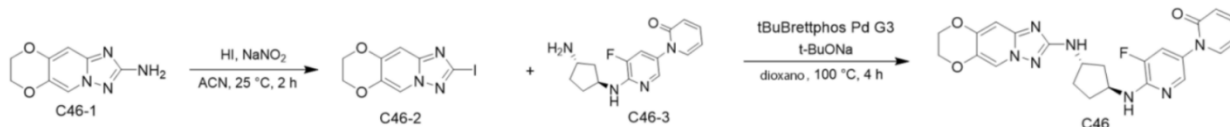
evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; Fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; Gradiente: 10 % a 40 % de B por 52 min) y (Columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 um; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 1 % a 25 % de B por 10 min) para obtener el Compuesto objetivo (36,6 mg).

LC-MS: [M+H]⁺ = 446,1. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,26 (dt, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 5H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,78 (m, 2H), 1,64 - 1,41 (m, 2H).

Ejemplo C46

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-yodo-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

A 0 °C, se agregaron NaNO₂ (215 mg, 3,12 mmol, 2,00 eq) y HI (1,02 g, 3,59 mmol, 600 µL, 2,30 eq) a una solución de C46-1 (300 mg, 1,56 mmol, 1,00 eq) en acetonitrilo (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas.

La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y se secó mediante evaporación rotatoria para obtener el Compuesto C46-2 (480 mg, 1,11 mmol, 71,0 % de rendimiento) como un sólido marrón.

Etapa 2: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

Se agregaron t-BuONa (190,26 mg, 1,98 mmol, 2 eq) y tBuBrettPhos Pd G3 (84,5 mg, 98,9 µmol, 0,100 eq) a una solución de C46-2 (300 mg, 989 µmol, 1,00 eq) y C46-3 (285 mg, 989 µmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (5 mL). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se agitó a

100 °C durante 4 horas.

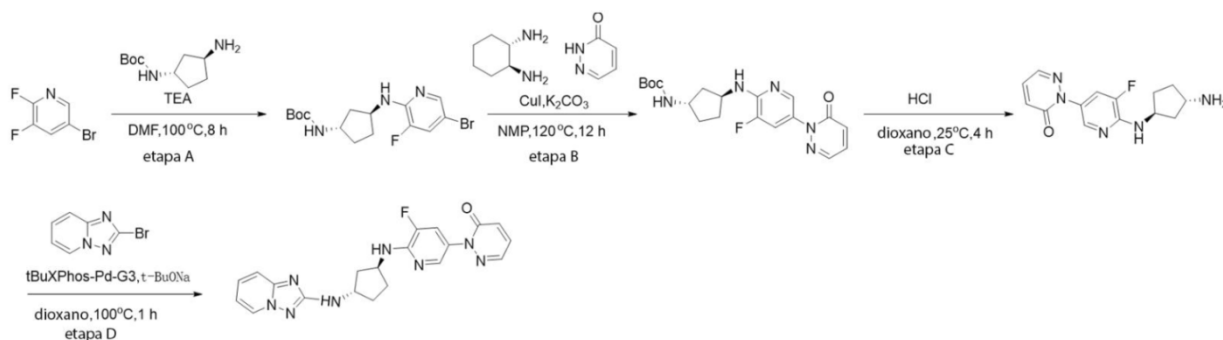
La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y se secó mediante evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; Fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-ACN]; Gradiente: 16 % a 46 % de B por 15 min) para obtener el Compuesto objetivo (20,0 mg).

LC-MS: [M+H]⁺ = 464,1. RMN ¹H: (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 6,90 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,35 (br dd, J = 2,0, 5,2 Hz, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo C47

Síntesis

2-(6-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

((1S,3S)-3-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregaron 5-bromo-2,3-difluoropiridina (100,0 g, 0,52 mol) y ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (114,58 g, 0,57 mol) a DMF (800 mL). Luego se agregó trietilamina (156,99 g, 1,55 mol) al sistema. La mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 8 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (500 mL) al sistema, seguida por extracción con acetato de etilo (400 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con solución salina saturada (300 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter

isopropílico (300 mL) para obtener 130 g de ((1S,3S)-3-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (rendimiento 67 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 374$.

Etapa B: Síntesis de ((1s,3s)-3-((3-fluoro-5-(6-oxopiridazin-1(6h)-il)piridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregaron ((1S,3S)-3-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (120 g, 0,32 mol), piridazin-3(2H)-ona (40 g, 0,41 mol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (9,1 g, 0,064 mol) y carbonato de potasio (133,19 g, 0,96 mol) a NMP (960 mL). Luego se agregó CuI (12,3 g, 0,064 mol). Después de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno y la mezcla se calentó a 120 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (1000 mL) al sistema, seguida por extracción con acetato de etilo (400 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron tres veces con solución salina saturada (400 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 50:1) para obtener 70 g de ((1s,3s)-3-((3-fluoro-5-(6-oxopiridazin-1(6h)-il)piridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo como un aceite negro (rendimiento 56 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 390$.

Etapa C: Síntesis de 2-(6-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

A temperatura ambiente, se disolvió ((1s,3s)-3-((3-fluoro-5-(6-oxopiridazin-1(6h)-il)piridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (70 g, 0,17 mol) en una solución de ácido clorhídrico/1,4-dioxano (2 M, 300 mL), se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad para obtener clorhidrato de 2-(6-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona. Esta se disolvió en metanol (200 mL), y el pH del sistema se ajustó a aproximadamente 9 utilizando una resina de intercambio iónico básica. La mezcla se filtró, y la torta de filtro se lavó tres veces con metanol (100 mL). Los filtrados se combinaron y se concentraron hasta sequedad para obtener 55 g de 2-(6-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona como

un sólido marrón. Este se utilizó directamente en la siguiente etapa sin tratamiento adicional.
LC-MS: $[M+H]^+ = 290$.

Etapa D: Síntesis de
2-(6-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)
5 piridazin-3(2H)-ona

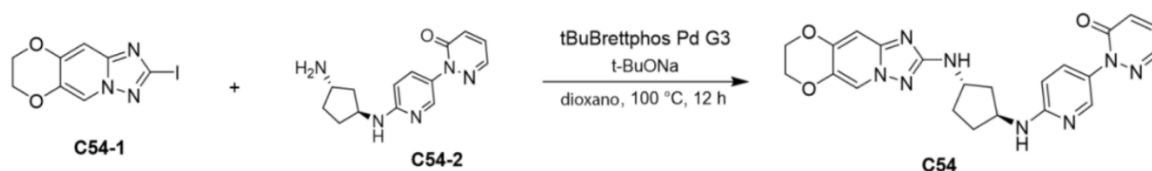
A temperatura ambiente, se disolvieron
2-(6-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona (55 g, 0,19
mol) y 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (37,4 g, 0,19 mol) en 1,4-dioxano (550 mL).
Luego se agregaron terc-butoxido de sodio (36,5 g, 0,38 mol) y
10 metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-
il)paladio(II) (30 g, 0,037 mol). Después de la adición, el sistema se purgó con nitrógeno, y la
mezcla se calentó lentamente a 100 °C y se hizo reaccionar durante 1 hora.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se
agregó agua (400 mL) al sistema, seguida por extracción con acetato de etilo (300 mL × 3). Las
15 fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (200 mL), se secaron, se
filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía
en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 20,5 g de
2-(6-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-5-fluoropiridin-3-il)
piridazin-3(2H)-ona. LC-MS: $[M+H]^+ = 407$.

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 – 8,58 (dd, J = 6,7, 1,1 Hz, 1H), 8,06 – 8,04 (q, J =
1,7 Hz, 2H), 7,67 – 7,61 (dd, J = 12,1, 2,2 Hz, 1H), 7,52 – 7,47 (dd, J = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 7,46 –
7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (dt, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,09 – 7,05 (dd, J = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 6,99 –
6,94 (m, 1H), 6,90 – 6,84 (td, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,61 – 4,51
(p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,26 – 4,17 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,02 – 1,97 (m, 2H),
25 1,67 – 1,54 (m, 2H).

Ejemplo C54

Síntesis de
2-(6-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclope
ntil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona



Etapa 1: Síntesis de 2-(6-(((1S,3S)-3-((7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)ciclo pntil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

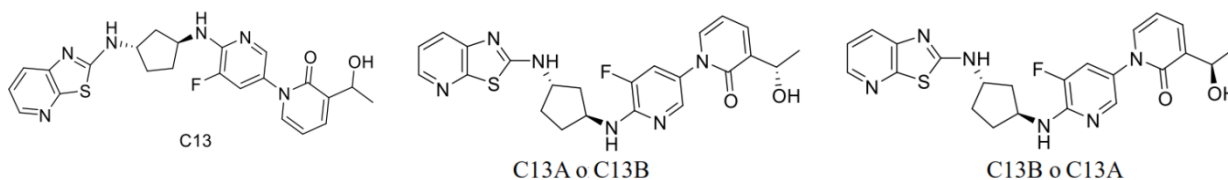
5 Se agregó terc-butóxido de sodio (190 mg, 1,98 mmol, 5,00 eq) y tBuBrettPhos Pd G3 (33,8 mg, 39,60 μ mol, 0,100 eq) a una solución de C54-1 (120 mg, 395 μ mol, 1,00 eq) y C54-2 (107 mg, 395 μ mol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (4 mL). Bajo protección de nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas.

10 La LCMS detectó la formación del producto objetivo. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta secado. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (Columna: Phenomenex luna C18 150*25 mm* 10 μ m; Fase móvil: [agua (FA)-ACN]; Gradiente: 1 % a 30 % de B por 10 min) para obtener el Compuesto objetivo (18,6 mg).

15 LC-MS: $[M+H]^+ = 447,1$. RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) = 8,37 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,0, 9,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,6, 9,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 5H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H).

Ejemplo C13

20 Con referencia a los métodos de preparación de los Ejemplos C1, C3 y C12 mencionados anteriormente, se prepararon los Compuestos C13, C13A y C13B:

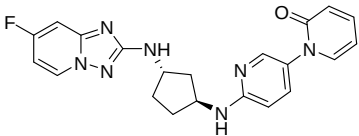


25 Compuesto C13A, RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,76 (quintet, J = 5,6 Hz, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Compuesto C13B, RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,45 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,55 (sexteto, J = 7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 2,02 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

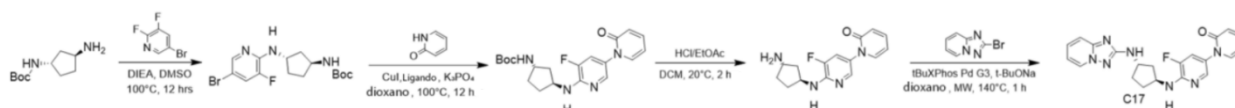
Ejemplo C14

Con referencia al método de preparación del Ejemplo C2 mencionado anteriormente, se preparó Compuesto C14:

 C14	RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,65 (dd, 1H, J=5,7, 7,3 Hz), 7,92 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,59 (dd, 1H, J=1,7, 6,8 Hz), 7,47 (ddd, 1H, J=2,1, 6,7, 9,1 Hz), 7,39 (dd, 1H, J=2,7, 8,8 Hz), 7,26 (dd, 1H, J=2,7, 9,7 Hz), 6,91 (d, 1H, J=6,9 Hz), 6,86 (dt, 1H, J=2,8, 7,6 Hz), 6,74 (d, 1H, J=7,1 Hz), 6,52 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,44 (d, 1H, J=9,0 Hz), 6,26 (dt, 1H, J=1,3, 6,7 Hz), 4,2-4,4 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 2H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 2H).
--	--

Ejemplo C17

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Síntesis de ((1S,3S)-3-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

Se disolvieron ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (3,00 g, 15,0 mmol, 1 eq), 5-bromo-2,3-difluoropiridina (2,91 g, 15,0 mmol, 1,0 eq) y N,N-diisopropiletilamina (4,84 g, 37,5 mmol, 2,5 eq) en sulfóxido de dimetilo (40 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La LCMS mostró el valor de MS del producto (RT = 0,568 min). La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (500 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se

Se disolvieron ((1S,3S)-3-((5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (1,5 g, 4,01 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (457 mg, 4,81 mmol, 1,2 eq), fosfato de potasio (2,55 g, 12,0 mmol, 3,0 eq), CuI (153 mg, 802 μ mol, 0,20 eq) y (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (114 mg, 802 μ mol, 0,2 eq) en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) mostró que se completó la reacción. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener ((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (1,00 g).

Se disolvió ((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,57 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 mL). Luego se agregó HCl/EtOAc (2 M, 20 mL, 15,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. la LCMS mostró el valor de MS del producto (RT = 0,320 min). La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida hasta sequedad para obtener 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (600 mg, 2,08 mmol, 80,8 % de rendimiento). Se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa	4:	Síntesis	de
6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bip			

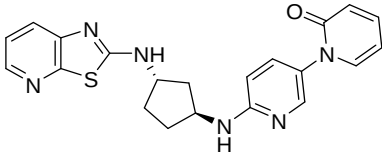
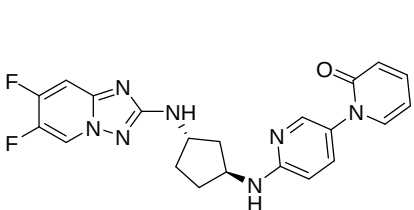
iridin]-2-ona

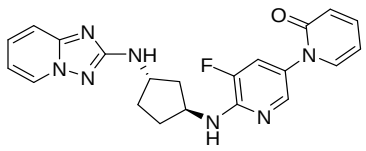
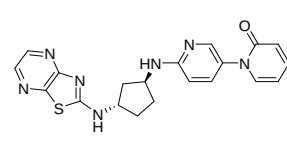
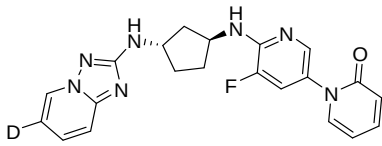
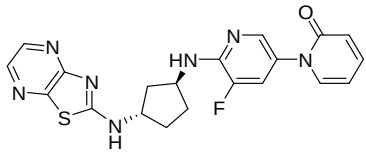
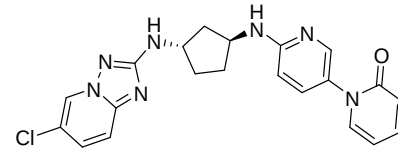
Se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (120 mg, 416 μ mol, 1,0 eq), 2-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (90,7 mg, 458 μ mol, 1,1 eq), terc-butóxido de sodio (120 mg, 1,25 mmol, 3,0 eq) y tBuXPhos Pd G3 (33,1 mg, 41,6 μ mol, 0,1 eq) en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La LCMS mostró el valor de MS del producto (RT = 0,399 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm*15 μ m; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 15 % a 45 % de B por 15 min) dos veces para obtener 6'-(((1S,3S)-3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (36,6 mg). LCMS: RT = 0,399 min, MS (ESI) m/z = 406,1 [M+1]⁺.

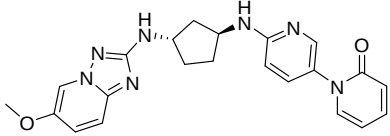
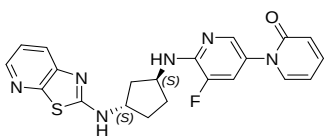
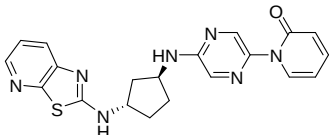
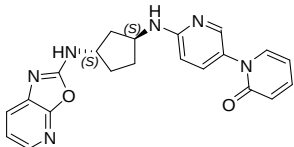
Ejemplo C15 a C44, C48 a C53 y C55 a C95

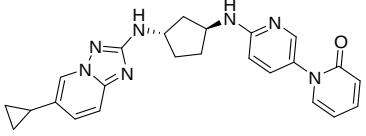
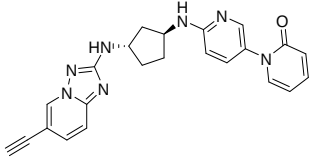
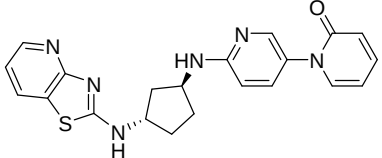
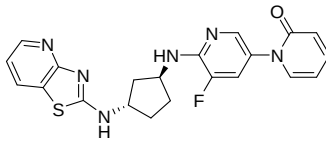
De acuerdo con los métodos de preparación mencionados anteriormente, se prepararon los

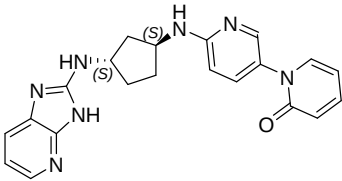
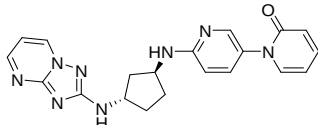
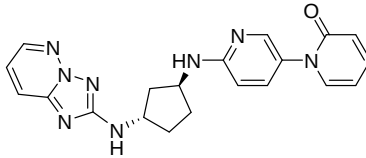
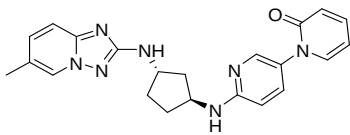
Compuestos C15 a C44, C48 a C53 y C55 a C95.

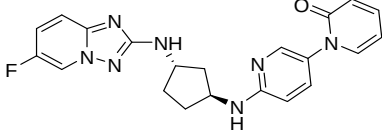
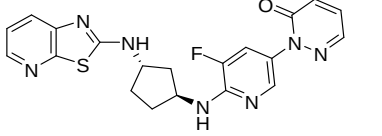
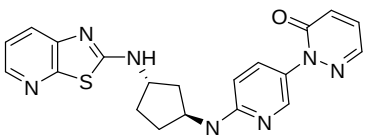
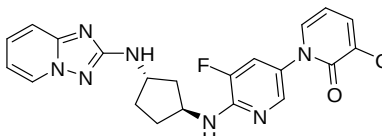
C15	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,48 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,28 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 1,97 (dq, <i>J</i> = 20,2, 6,6 Hz, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H).	C16	 RMN ¹H (METANOL-<i>d</i>₄, 400 MHz) δ 8,77 (dd, 1H, <i>J</i>=5,2, 6,8 Hz), 7,94 (br d, 1H, <i>J</i>=2,3 Hz), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H, <i>J</i>=2,6, 9,0 Hz), 7,27 (br dd, 1H, <i>J</i>=7,4, 10,3 Hz), 6,62 (br d, 2H, <i>J</i>=9,0 Hz), 6,46 (dt, 1H, <i>J</i>=1,2, 6,7 Hz), 4,35 (td, 1H, <i>J</i>=6,5, 13,0 Hz), 4,2-4,3 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H)
-----	--	-----	---

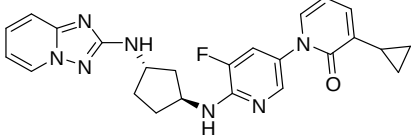
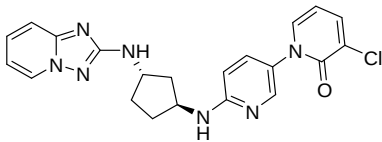
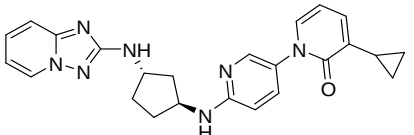
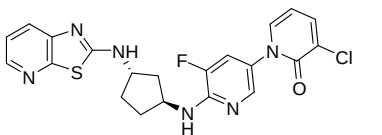
C17	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 1,7, 6,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 2,1, 11,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, <i>J</i> = 2,1, 6,8, 9,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 6,94 (br d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,85 (dt, <i>J</i> = 1,4, 6,7 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,25 (m, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,51 (m, 2H).	C18	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,26 (m, 1H), 4,50 - 4,31 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,01 (dt, <i>J</i> = 9,9, 6,5 Hz, 2H), 1,60 (ddt, <i>J</i> = 25,7, 12,6, 6,9 Hz, 2H).
C17A:		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,88 (m, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 1H), 6,29 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,53 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 1,98 (td, <i>J</i> = 6,7, 2,8 Hz, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 2H).	
C19	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i>	C20	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,9 Hz,

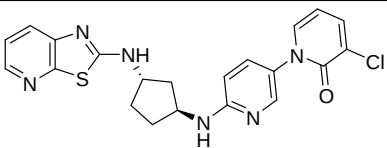
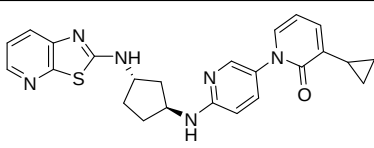
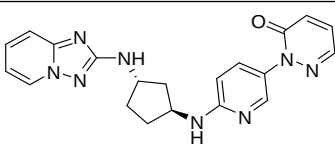
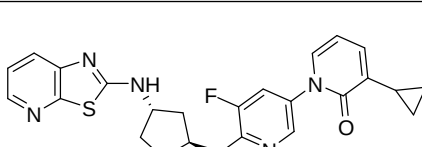
	= 11,9, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 9,0$, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,29 (td, $J = 6,7$, 1,4 Hz, 1H), 4,56 (dt, $J = 23,1$, 11,6 Hz, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 2H).		2H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7$, 1,3 Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,18 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 2H), 1,97 (dt, $J = 13,4$, 6,8 Hz, 1H), 1,89 (td, $J = 7,3$, 3,6 Hz, 1H), 1,63 – 1,43 (m, 2H).
C21	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9$, 2,7 Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 9,5$, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 14,2$, 8,0 Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7$, 1,4 Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,15 (qd, $J = 7,6$, 2,8 Hz, 2H), 1,96 (dt, $J = 13,2$, 6,7 Hz, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,65 – 1,43 (m, 2H).	C22	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 4,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,0$, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0$, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,9$, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,0$, 4,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 9,2$, 1,2 Hz, 1H), 6,33 (td, $J = 6,8$, 1,4 Hz, 1H), 4,39 (dq, $J = 26,9$, 6,5 Hz, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 2H), 2,01 (tt, $J = 13,3$, 6,7 Hz, 2H), 1,61 (ddt, $J = 21,4$, 12,8, 5,7 Hz, 2H).
C23	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 4,8$, 1,5 Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,0$, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,0$, 1,5 Hz, 1H),	C24	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 – 8,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,96 – 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,86 – 7,81 (dd, $J = 5,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,51 –

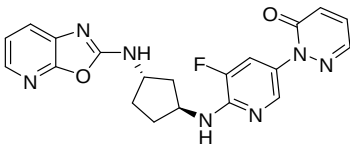
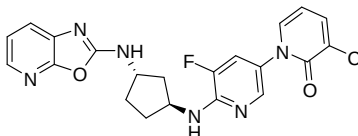
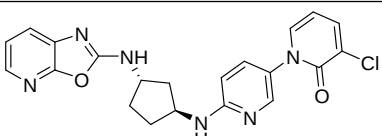
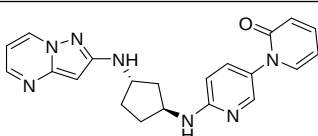
	7,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,51 (td, $J = 6,7$, 3,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,0$, 4,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 9,2$, 1,2 Hz, 1H), 6,33 (td, $J = 6,8$, 1,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 2,23 (td, $J = 10,7$, 10,1, 5,6 Hz, 2H), 2,01 (dt, $J = 13,2$, 6,6 Hz, 2H), 1,61 (ddd, $J = 16,7$, 13,9, 7,0 Hz, 2H).		7,38 (m, 2H), 7,19 – 7,14 (dd, $J = 7,6$, 5,1 Hz, 1H), 7,01 – 6,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,57 – 6,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,49 – 6,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,30 – 6,24 (td, $J = 6,7$, 1,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,72 – 1,49 (m, 2H).
C25	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 8,9$, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9$, 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 2,15 (dt, $J = 11,6$, 6,4 Hz, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,87 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,52 (ddd, $J = 24,9$, 13,0, 6,8 Hz, 2H), 0,91 (dt, $J = 8,7$, 3,2 Hz, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 2H).	C26	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,49 – 6,40 (m, 1H), 6,27 (td, $J = 6,6$, 1,4 Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 1,97 (dt, $J = 13,3$, 6,9 Hz, 1H), 1,88 (ddd, $J = 13,2$, 7,5, 5,8 Hz, 1H), 1,64 – 1,46 (m, 2H).
C27	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 6,9$, 2,0 Hz,	C28	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 4,9$, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,7$, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,9$, 2,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 11,9$, 2,2 Hz, 1H), 7,50

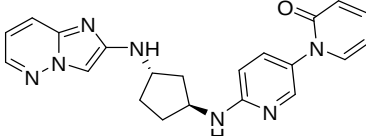
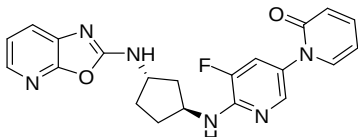
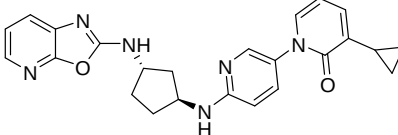
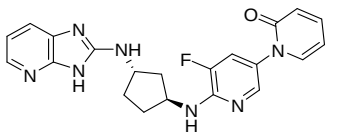
	1H), 7,48 (ddd, $J = 8,9, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,28 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,37 (dt, $J = 13,4, 6,7$ Hz, 2H), 2,21 (ddt, $J = 17,8, 12,3, 6,0$ Hz, 2H), 1,98 (dt, $J = 13,9, 6,9$ Hz, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 2H).		(ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,31 – 6,27 (m, 1H), 4,56 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,41 (q, $J = 7,1, 6,6$ Hz, 1H), 2,21 (ddt, $J = 19,9, 12,4, 5,0$ Hz, 2H), 2,04 (h, $J = 5,8, 5,1$ Hz, 2H), 1,64 (dt, $J = 11,5, 7,6$ Hz, 2H).
C29	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 – 8,90 (s, 1H), 8,08 – 8,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,00 – 7,95 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,84 – 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 2H), 7,41 – 7,25 (s, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,65 – 6,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,48 – 6,43 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,33 – 6,26 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,41 – 4,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 2H).	C30	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (dd, $J = 6,5, 1,9$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 4,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,5, 4,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,46 – 6,43 (m, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,36 – 4,30 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 2,17 (dt, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,56 (ddd, $J = 26,4, 12,5, 6,7$ Hz, 2H).
C31	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 6,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,40 (dd, J	C32	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 8,9, 6,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,94 (d, $J = 6,8$ Hz,

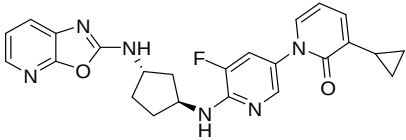
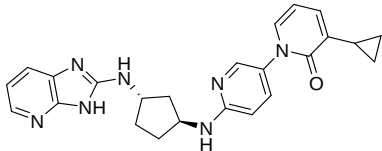
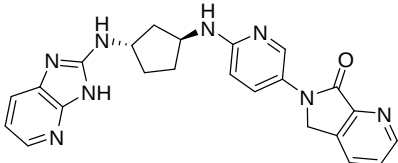
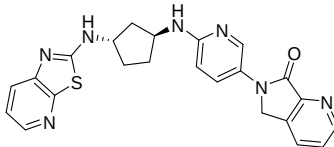
	= 8,6, 3,3 Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,46 – 6,43 (m, 1H), 6,29 – 6,25 (m, 1H), 4,34 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,17 (ddd, $J = 10,7, 7,9, 3,5$ Hz, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 2H).		1H), 6,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (dq, $J = 10,5, 5,1$ Hz, 2H), 1,93 (ddd, $J = 28,0, 13,6, 7,0$ Hz, 2H), 1,62 – 1,39 (m, 2H).
C33	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 – 8,87 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 6,9, 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,17 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,15 (dq, $J = 11,9, 5,0$ Hz, 2H), 1,97 (dt, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,64 – 1,43 (m, 2H).	C34	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,07 – 8,04 (m, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,04 – 7,01 (m, 1H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 2,27 – 2,18 (m, 2H), 2,05 (td, $J = 6,7, 2,1$ Hz, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 2H).
C35	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 3,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,5, 3,8$ Hz, 1H),	C36	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 – 8,47 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,87 (td, $J = 6,7, 1,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,33 (t,

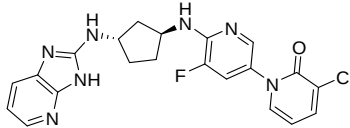
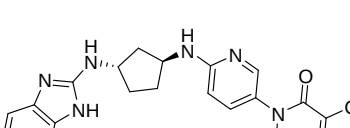
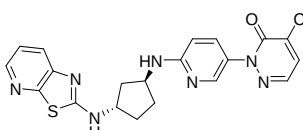
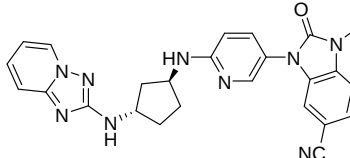
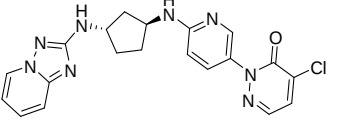
	7,25 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,39 (dt, $J = 13,7, 7,3$ Hz, 2H), 2,22 (ddt, $J = 18,0, 13,0, 5,8$ Hz, 2H), 1,99 (tt, $J = 13,3, 6,3$ Hz, 2H), 1,67 – 1,53 (m, 2H).		$J = 7,1$ Hz, 1H), 4,54 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,22 (p, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,16 (ddt, $J = 9,5, 6,6, 3,1$ Hz, 2H), 2,00 (td, $J = 6,9, 6,5, 2,6$ Hz, 2H), 1,61 (dtd, $J = 14,4, 8,8, 4,5$ Hz, 2H).
C37	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 12,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,20 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,55 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,22 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,17 (q, $J = 6,1, 5,6$ Hz, 2H), 2,02 (dtd, $J = 13,9, 7,1, 6,2, 3,2$ Hz, 3H), 1,61 (q, $J = 5,3$ Hz, 2H), 0,92 – 0,80 (m, 2H), 0,73 – 0,57 (m, 2H).	C38	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 – 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 11,4, 5,5$ Hz, 3H), 7,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,35 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,95 (dq, $J = 30,0, 6,6$ Hz, 2H), 1,72 – 1,40 (m, 2H).
C39	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,42 (dq, $J = 10,0, 2,7$ Hz, 4H), 7,02 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,34 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,21 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,90	C40	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,11 – 8,09 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,51 (dq, $J = 56,0, 6,8$ Hz, 2H), 2,25 – 2,17 (m, 2H), 2,06 (d, $J = 7,1$ Hz,

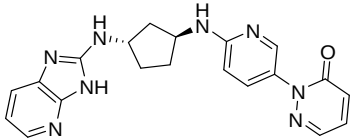
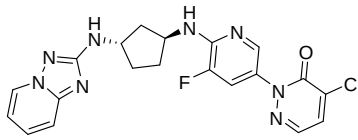
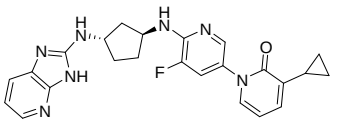
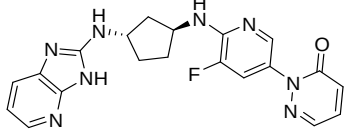
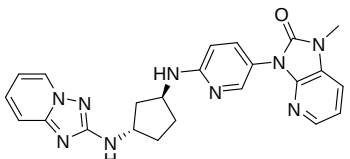
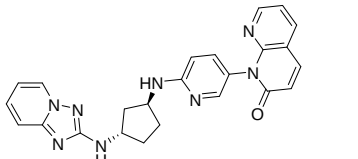
	(ddd, $J = 13,2, 7,5, 5,8$ Hz, 1H), 1,67 – 1,40 (m, 2H), 0,94 – 0,79 (m, 2H), 0,70 – 0,60 (m, 2H).		2H), 1,65 (td, $J = 12,3, 11,4, 6,8$ Hz, 2H).
C41	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,39 (dt, $J = 13,8, 7,1$ Hz, 2H), 2,22 (ddd, $J = 18,8, 9,9, 6,2$ Hz, 2H), 2,03 – 1,95 (m, 2H), 1,66 – 1,53 (m, 2H).	C42	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,45 – 7,43 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,44 – 4,37 (m, 2H), 2,22 (ddd, $J = 11,3, 8,3, 5,5$ Hz, 2H), 2,05 – 2,01 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 2H), 0,87 (dd, $J = 6,1, 2,4$ Hz, 2H), 0,68 – 0,64 (m, 2H).
C43	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 – 8,58 (dt, $J = 6,6, 1,2$ Hz, 1H), 8,13 – 8,11 (m, 1H), 8,04 – 8,02 (dd, $J = 3,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,37 (dt, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,98 – 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (td, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 6,69 – 6,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,58 – 6,52 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 4,39 – 4,30 (q, $J = 6,6$ Hz,	C44	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 7,02 (ddd, $J = 13,1, 7,1, 1,8$ Hz, 2H), 6,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,58 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,44 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,23 (ddd, $J = 18,2, 9,7, 5,0$ Hz, 2H), 2,08 – 2,04 (m,

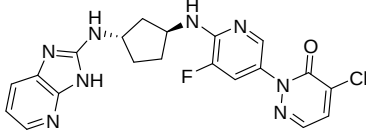
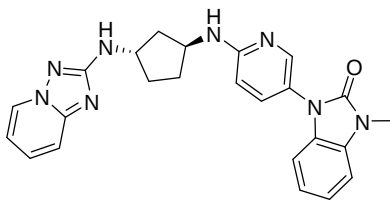
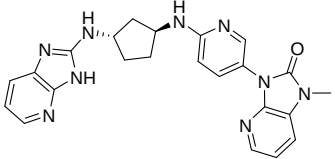
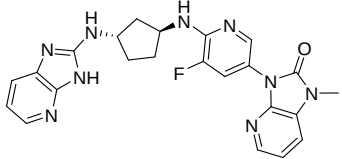
	1H), 4,24 – 4,17 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,23 – 2,11 (td, $J = 11,4, 10,8, 4,9$ Hz, 2H), 1,98 – 1,86 (ddd, $J = 19,1, 14,1, 6,7$ Hz, 2H), 1,66 – 1,45 (ddt, $J = 25,0, 12,9, 6,7$ Hz, 2H).		2H), 2,03 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,64 (ddd, $J = 11,8, 7,0, 3,7$ Hz, 2H), 0,90 – 0,85 (m, 2H), 0,66 (dd, $J = 5,4, 2,1$ Hz, 2H).
C48	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 – 8,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,07 – 8,01 (t, $J = 3,4$ Hz, 2H), 7,85 – 7,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (dd, $J = 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (dd, $J = 7,7, 5,1$ Hz, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 4,61 – 4,51 (m, 1H), 4,34 – 4,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,26 – 2,13 (td, $J = 11,6, 11,2, 3,8$ Hz, 2H), 2,07 – 1,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,70 – 1,58 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H).	C49	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 – 8,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 3H), 7,76 – 7,58 (m, 3H), 7,22 – 7,07 (m, 2H), 6,38 – 6,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,65 – 4,51 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,35 – 4,23 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,27 – 2,11 (dt, $J = 18,0, 9,0$ Hz, 2H), 2,11 – 1,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,74 – 1,60 (tt, $J = 7,4, 3,6$ Hz, 2H).
C50	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 – 8,37 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,01 – 7,94 (s, 1H), 7,87 – 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,69 – 7,64 (dd, $J = 6,4, 3,6$ Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (dd, $J = 8,0, 3,9$ Hz, 1H), 7,48 – 7,41 (dt, $J = 8,9, 3,2$ Hz, 1H), 7,21 – 7,11 (dt, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 7,08 – 6,99 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,59 – 6,50 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Hz, 1H), 6,35 – 6,26 (td, $J = 7,1, 3,7$ Hz, 1H), 4,42 – 4,21 (d, $J = 34,1$ Hz, 2H), 2,25 – 2,12 (s, 2H), 2,07 – 1,87 (m, 2H),	C51	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 1H), 7,49 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,64 (dd, $J = 6,8, 4,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,16 – 3,99 (m, 1H), 2,18 (p, $J = 4,9$ Hz, 2H), 1,95 (ddd, $J =$

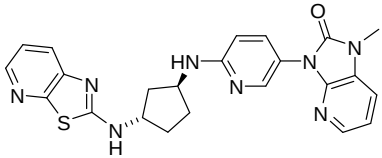
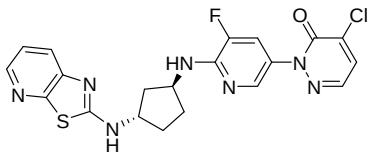
	1,70 – 1,45 (d, $J = 42,2$ Hz, 2H).		22,3, 14,0, 6,8 Hz, 2H), 1,54 (dd, $J = 10,8, 5,6$ Hz, 2H).
C52	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (q, $J = 4,4, 3,6$ Hz, 2H), 7,06 – 6,88 (m, 2H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,28 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 4,02 (dt, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,17 (tt, $J = 12,6, 6,2$ Hz, 2H), 2,06 – 1,87 (m, 2H), 1,55 (dtd, $J = 19,8, 13,9, 11,3, 7,2$ Hz, 2H).	C53	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 – 8,38 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 7,67 – 7,63 (ddd, $J = 6,8, 2,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (dd, $J = 7,6, 5,1$ Hz, 1H), 7,02 – 6,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,48 – 6,43 (dt, $J = 9,0, 1,1$ Hz, 1H), 6,32 – 6,26 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,60 – 4,51 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,34 – 4,24 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (tt, $J = 11,3, 5,6$ Hz, 2H), 2,08 – 2,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,71 – 1,58 (m, 2H).
C55	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 – 8,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,94 – 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,86 – 7,82 (dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,18 – 7,14 (dd, $J = 7,6, 5,1$ Hz, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 6,56 – 6,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,20 – 6,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,40 – 4,23 (dp, $J = 33,2, 6,6$ Hz, 2H), 2,25 – 2,13 (tt, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 2H), 2,07 – 2,01 (dd, $J = 8,0, 5,3$ Hz, 1H), 1,98 – 1,89 (ddd, $J =$	C56	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,55 – 7,32 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,31 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,39 – 4,25 (m, 1H), 2,37 – 2,14 (m, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 3H), 1,64 (td, $J = 12,7, 7,1$ Hz, 2H).

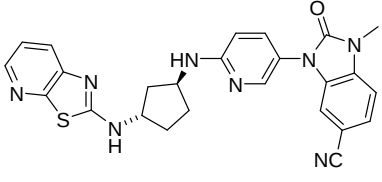
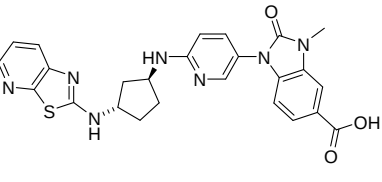
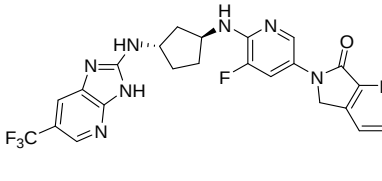
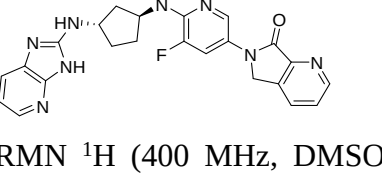
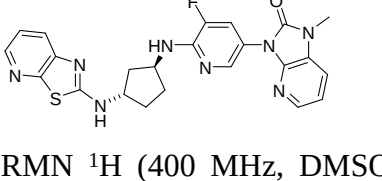
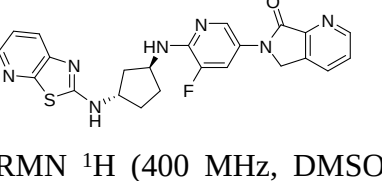
	13,3, 7,5, 6,0 Hz, 1H), 1,71 – 1,48 (m, 2H), 0,88 – 0,80 (m, 2H), 0,68 – 0,60 (m, 2H).		
C57	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 – 8,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (dd, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,21 – 7,16 (dd, $J = 7,7, 5,1$ Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (ddd, $J = 19,6, 7,2, 1,7$ Hz, 2H), 6,25 – 6,19 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,61 – 4,53 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,36 – 4,26 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 2H), 2,09 – 2,02 (m, 3H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 0,89 – 0,85 (m, 2H), 0,70 – 0,61 (m, 2H).	C58	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 7,53 (ddd, $J = 11,3, 6,9, 2,1$ Hz, 3H), 7,43 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 6,70 – 6,51 (m, 2H), 6,44 (dd, $J = 15,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,30 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,35 (dq, $J = 24,7, 6,6$ Hz, 2H), 2,22 (ddd, $J = 15,7, 10,5, 6,1$ Hz, 2H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,84 (dd, $J = 6,6, 1,6$ Hz, 3H), 1,75 – 1,48 (m, 2H).
C59	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 2H), 6,92 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,31 (dq, $J = 14,1, 6,8$ Hz, 2H), 2,20 (tp, $J = 12,4, 6,7, 6,0$ Hz, 2H), 1,97 (dh, $J = 19,9, 6,6$ Hz, 2H), 1,75 – 1,40 (m, 2H).	C60	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 4,6, 2,9$ Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,25 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,41 – 4,32 (m, 2H), 2,24 – 2,18 (m, 2H), 1,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,61 – 1,51 (m, 2H).

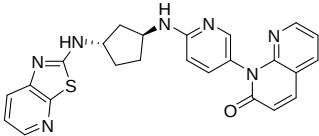
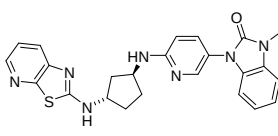
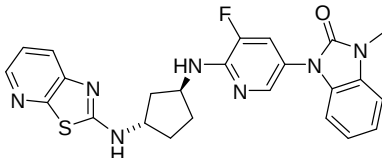
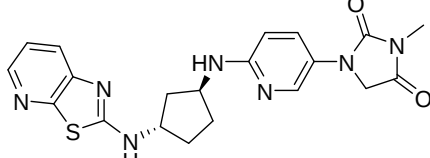
C61	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,92 – 7,80 (m, 3H), 7,70 (dd, <i>J</i> = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, <i>J</i> = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 6,84 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,32 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 4,55 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 2,26 – 2,14 (m, 2H), 2,02 (tq, <i>J</i> = 11,5, 6,5, 5,9 Hz, 2H), 1,61 (td, <i>J</i> = 7,4, 6,9, 4,1 Hz, 2H).	C62	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20 – 8,07 (m, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (d, <i>J</i> = 26,9 Hz, 2H), 2,19 (s, 2H), 1,98 (td, <i>J</i> = 16,8, 16,0, 7,1 Hz, 2H), 1,67 – 1,40 (m, 2H).
C63	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,48 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 2H), 8,00 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,0 Hz, 2H), 2,22 (ddt, <i>J</i> = 17,8, 12,9, 6,9 Hz, 2H), 1,98 (dd, <i>J</i> = 13,6, 6,7 Hz, 2H), 1,70 – 1,29 (m, -2H).		
C64	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,7 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,37 (dt, <i>J</i> = 13,2, 6,7 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (dt, <i>J</i> = 9,9, 5,7 Hz, 2H), 1,99 –	C65	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 2,17 (dt, <i>J</i> = 11,5, 6,0

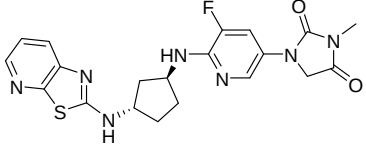
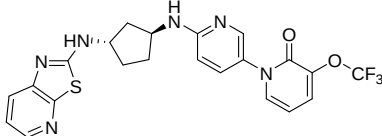
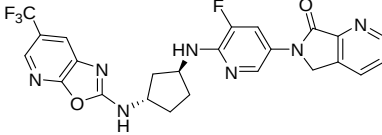
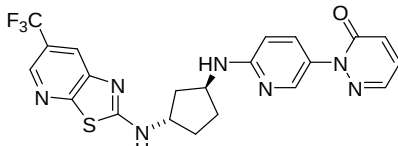
	1,91 (m, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 2H).		Hz, 2H), 1,99 (dt, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 1H), 1,91 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,55 (ddd, $J = 25,0, 12,7, 6,6$ Hz, 2H).
C66	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,04 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,7, 5,3$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,34 (dq, $J = 24,0, 6,7$ Hz, 2H), 2,21 (dq, $J = 11,6, 6,1$ Hz, 2H), 2,00 (dq, $J = 23,2, 6,6$ Hz, 2H), 1,69 – 1,48 (m, 2H).	C67	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (dt, $J = 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 12,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,54 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,98 (td, $J = 7,2, 6,7, 1,8$ Hz, 2H), 1,70 – 1,51 (m, 2H).
C68	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 – 7,81 (m, 2H), 7,63 – 7,49 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 – 6,82 (m, 2H), 6,60 (dd, $J = 15,8, 6,7$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 15,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,55 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,19 (ddd, $J = 11,8, 7,0, 4,1$ Hz, 2H), 2,02 (dd, $J = 14,5, 7,9$ Hz, 2H), 1,83 (dd, $J = 6,7, 1,7$ Hz, 3H), 1,63 (dt, $J = 10,3, 6,2$ Hz, 2H).	C69	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 12,1, 2,1$ Hz, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 9,5, 1,6$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 13,0, 7,4, 3,5$ Hz, 2H), 4,56 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,19 (ddt, $J = 12,4, 9,3, 4,5$ Hz, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,63 (dtt, $J = 10,9, 7,1, 3,1$ Hz, 2H).
C70		C71	

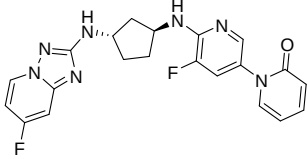
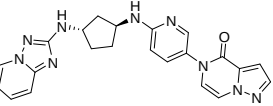
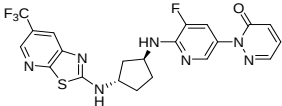
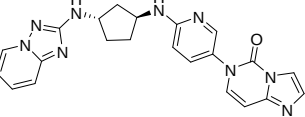
	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 – 8,57 (dt, $J = 6,7, 1,2$ Hz, 1H), 8,10 – 8,07 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,95 – 7,91 (dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (dd, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,52 – 7,47 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,67 – 6,56 (dd, $J = 21,8, 8,1$ Hz, 2H), 4,38 – 4,29 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,24 – 4,14 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,41 – 3,39 (s, 3H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,84 (m, 2H), 1,64 – 1,43 (m, 2H).		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,56 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 8,48 – 8,38 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,24 – 8,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,07 – 7,94 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,82 – 7,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (dt, $J = 14,9, 8,5$ Hz, 2H), 7,32 – 7,21 (ddd, $J = 16,1, 8,4, 3,8$ Hz, 2H), 6,91 – 6,72 (m, 3H), 6,70 – 6,53 (dd, $J = 29,1, 8,0$ Hz, 2H), 4,40 – 4,29 (m, 1H), 4,27 – 4,11 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,26 – 2,09 (m, 2H), 2,05 – 1,83 (qt, $J = 12,8, 5,7$ Hz, 2H), 1,67 – 1,46 (m, 2H).
C72	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 12,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,56 (h, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,30 (h, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,18 (dt, $J = 12,6, 6,1$ Hz, 2H), 2,01 (td, $J = 8,0, 7,4, 3,7$ Hz, 2H), 1,61 (tt, $J = 12,0, 7,0$ Hz, 2H).	C73	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (dt, $J = 6,7, 1,1$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,03 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,70 – 6,56 (m, 2H), 4,35 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 2H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,66 – 1,44 (m, 2H).
C74		C75	

	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 5,5, 2,0 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 7,6, 5,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,45 – 4,24 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,35 – 2,13 (m, 2H), 2,05 (dp, J = 20,2, 7,0 Hz, 2H), 1,69 (ddd, J = 14,6, 9,0, 6,0 Hz, 1H), 1,60 (qd, J = 8,7, 8,1, 5,7 Hz, 1H).		RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,57 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,31 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,20 (dt, J = 12,4, 6,0 Hz, 2H), 2,04 (td, J = 15,6, 13,7, 7,3 Hz, 2H), 1,74 – 1,57 (m, 2H).
C76	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 14,8, 8,2 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,22 (dq, J = 11,6, 6,7, 5,9 Hz, 2H), 2,02 – 1,97 (m, 2H), 1,66 – 1,53 (m, 2H).	C77	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,63 – 4,41 (m, 2H), 2,21 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,65 (d, J = 10,8 Hz, 2H).

C78	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,10 – 8,07 (m, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,1$, 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 12,8$, 6,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,21 (q, $J = 7,6$, 6,2 Hz, 2H), 1,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H).	C79	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,0$, 4,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 12,9$, 6,5 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,21 (dq, $J = 12,5$, 6,0, 5,1 Hz, 2H), 1,99 (dd, $J = 11,7$, 6,3 Hz, 2H), 1,59 (ddd, $J = 13,7$, 10,1, 4,7 Hz, 2H).
C80	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (dd, $J = 4,8$, 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 8,13 (dd, $J = 7,8$, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 13,0$, 2,2 Hz, 1H), 7,75 – 7,38 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,02 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,62 (dt, $J = 11,4$, 6,2 Hz, 2H).	C81	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (dd, $J = 4,7$, 1,5 Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 7,9$, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 13,1$, 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 5,4$, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,7$, 4,7 Hz, 2H), 7,50 (dd, $J = 7,7$, 1,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6$, 5,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 7,1$, 1,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,53 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 2,03 (td, $J = 6,7$, 2,3 Hz, 2H), 1,63 (qd, $J = 6,4$, 2,2 Hz, 2H).
C82	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (d,	C83	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 4,7$ Hz,

	$J = 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,68 – 7,66 (m, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 7,8, 5,2$ Hz, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 1H), 4,57 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,21 (dt, $J = 12,8, 6,5$ Hz, 2H), 2,08 – 2,03 (m, 2H), 1,64 (tt, $J = 12,7, 8,0$ Hz, 2H).		1H), 8,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 13,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,47 (dt, $J = 41,5, 6,6$ Hz, 2H), 2,21 (dd, $J = 13,2, 6,0$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,63 (dd, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 2H).
C84	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 4,7, 1,9$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,40 (dq, $J = 19,4, 6,6$ Hz, 2H), 2,22 (ddd, $J = 20,3, 12,5, 5,1$ Hz, 2H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H).	C85	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,16 – 7,14 (m, 1H), 7,05 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 2H), 6,81 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,31 (dd, $J = 14,0, 7,4$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,14 (tdd, $J = 12,4, 8,2, 5,2$ Hz, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 2H).
C86	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 11,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,17 (dt, $J = 7,9, 2,8$ Hz, 2H), 7,09 – 7,05 (m, 1H),	C87	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,65 (ddd, $J = 9,0, 5,1, 2,1$ Hz, 2H), 7,24 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 6,9$ Hz,

	7,00 – 6,95 (m, 2H), 6,90 – 6,87 (m, 1H), 4,44 (dq, $J = 59,6, 6,8$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,14 (dtd, $J = 14,9, 7,3, 4,0$ Hz, 2H), 2,01 – 1,96 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H).		1H), 6,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,21 – 2,10 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 2H).
C88	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 12,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 1,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,63 – 1,56 (m, 2H).	C89	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 – 8,08 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,71 (ddd, $J = 7,0, 5,1, 1,7$ Hz, 2H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 4,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,57 – 6,54 (m, 1H), 6,46 – 6,41 (m, 1H), 6,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 2H), 2,22 – 2,16 (m, 2H), 1,98 (dd, $J = 14,3, 7,4$ Hz, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H).
C90	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 – 8,79 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,78 – 8,75 (m, 1H), 8,27 – 8,24 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 2H), 8,15 – 8,11 (m, 1H), 8,07 – 8,02 (dd, $J = 13,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,95 – 7,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,66 – 7,61 (dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz, 1H), 6,78 – 6,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,99 – 4,95 (s, 2H), 4,59 – 4,49 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,38 – 4,28 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,27 – 2,14 (dt, $J = 11,4, 5,7$ Hz, 2H), 2,09 – 2,00 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,74 – 1,58 (tt, $J = 13,1, 7,5$ Hz, 2H).	C91	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,45 – 8,44 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 3,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,5, 3,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 9,5, 1,7$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 2H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 2H), 1,59 (ddt, $J = 21,2, 9,8, 4,1$ Hz, 2H).

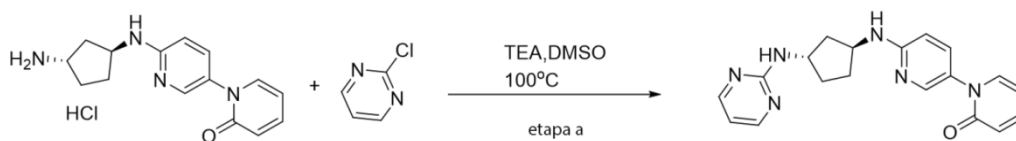
C92	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,66 (dd, <i>J</i> = 7,4, 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (td, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,29 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,51 (p, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 4,17 (h, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 2,15 (dt, <i>J</i> = 9,1, 4,1 Hz, 2H), 1,97 (td, <i>J</i> = 7,1, 6,7, 2,7 Hz, 2H), 1,65 – 1,52 (m, 2H).	C93	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,11 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,86 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 6,64 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 2,16 (dq, <i>J</i> = 11,7, 6,0 Hz, 2H), 1,98 (dt, <i>J</i> = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 1,89 (dt, <i>J</i> = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 1,64 – 1,44 (m, 2H).
C94	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,83 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, <i>J</i> = 2,1, 1,0 Hz, 1H), 8,06 – 8,03 (m, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 2H), 2,26 – 2,17 (m, 2H), 2,06 (ddd, <i>J</i> = 6,9, 4,8, 2,6 Hz, 2H), 1,65 (ddd, <i>J</i> = 12,1, 8,5, 4,8 Hz, 2H).	C95	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,59 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 5H), 7,00 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,86 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,34 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,19 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 2,17 (dt, <i>J</i> = 9,7, 5,7 Hz, 2H), 1,98 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,89 (dt, <i>J</i> = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,66 – 1,46 (m, 2H).

Ejemplo D1

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

5 Se disolvió el Compuesto 1 (0,25 g, 0,814 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron el Compuesto 2 (93 mg, 0,814 mmol) y trietilamina (0,412 g, 4,07 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 16 horas.

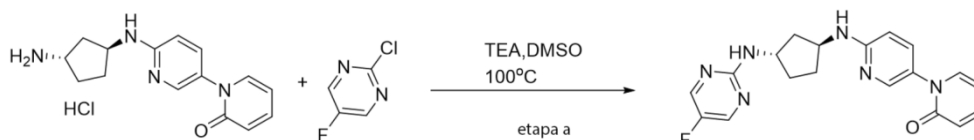
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se desactivo con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (agua/acetonitrilo = 95/5 → acetonitrilo) para obtener 50 mg de 6'-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

LC-MS: $[M+H]^+ = 349$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,57 – 6,50 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,28 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,98 – 1,80 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H).

Ejemplo D2

20 Síntesis de

6'-(((1S,3S)-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-fluoropirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

25 Se disolvió el Compuesto 1 (0,3 g, 0,977 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron el Compuesto 2 (129 mg, 0,977 mmol) y trietilamina (0,492 g, 4,89 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se

desactivo con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna C18 (agua/acetonitrilo = 95/5 → acetonitrilo) para obtener 60 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((5-fluoropiridin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona.

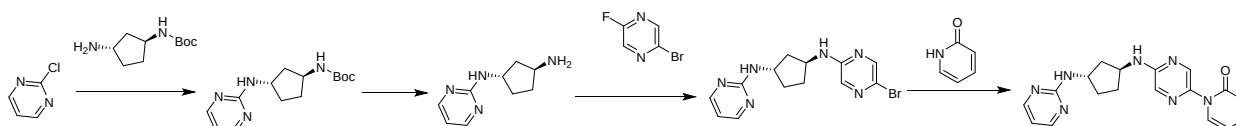
LC-MS: $[M+H]^+ = 367$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (s, 2H), 7,91 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,52 – 7,26 (m, 3H), 6,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,39 – 4,18 (m, 2H), 2,22 – 2,03 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,61 – 1,40 (m, 2H).

Ejemplo D3

Síntesis

de

1-(5-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas: Síntesis de ((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A 25 °C, se disolvieron 2-cloropirimidina (2,00 g, 17,48 mmol), ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (3,50 g, 17,48 mmol) y DIPEA (11,3 g, 81,4 mmol) en DMSO (20 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas.

Se agregó agua (100 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano:acetato de etilo 10:1 a 1:1) para obtener 3,4 g de ((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (3,4 g, 69,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+ = 279$.

Etapas: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A 25 °C, se disolvió ((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (3,40 g, 12,21 mmol) en HCl/dioxano (50 mL). Luego la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida hasta sequedad para obtener el producto crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: $[M+H]^+ = 179$.

Etapa 3: Síntesis de
(1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina 2,5 (1,8 g, 6,68 mmol), 2-bromo-5-fluoropirazina (1,42 g, 8,02 mmol) y carbonato de potasio (4,62 g, 33,4 mmol) en DMSO (20 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 140 °C durante 12 horas.

Se agregó agua (100 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (100 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano:acetato de etilo 10:1 a 1:1) para obtener 1,6 g de (1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (1,6 g, 71,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 336.

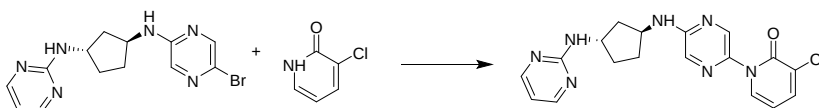
Etapa 4: Síntesis de
1-(5-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

A 25 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (750 mg, 2,24 mmol), piridin-2(1H)-ona (430 mg, 4,48 mmol), fosfato de potasio (950 mg, 4,48 mmol), CuI (85 mg, 0,45 mmol) y (1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (130 mg, 0,9 mmol) en DMSO (20 mL). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 horas.

Se agregó agua (100 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (100 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa utilizando el sistema de ácido fórmico para obtener 340 mg de 1-(5-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (340 mg, 43,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: [M+H]⁺ = 350.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 – 8,22 (m, 3H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,6, 6,6, 1,9 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,35 (dh, J = 25,8, 6,7 Hz, 2H), 2,25 – 2,05 (m, 1H), 1,91 (tdd, J = 13,2, 10,5, 6,2 Hz, 2H), 1,54 (ddd, J = 17,8, 12,7, 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo D4
Síntesis de
3-cloro-1-(5-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



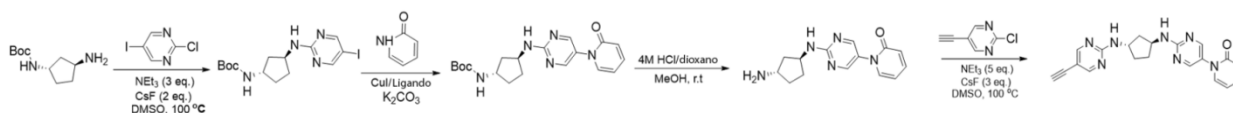
Etapa 1: Síntesis de 3-cloro-1-(5-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

A 25 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (750 mg, 2,24 mmol), 3-cloropiridin-2(1H)-ona (580 mg, 4,48 mmol), fosfato de potasio (950 mg, 4,48 mmol), CuI (85 mg, 0,45 mmol) y (1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (130 mg, 0,9 mmol) en DMSO (20 mL). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 130 °C durante 12 horas.

Se agregó agua (100 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (100 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa utilizando el sistema de ácido fórmico para obtener 310 mg de 3-cloro-1-(5-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (310 mg, 34,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: [M+H]⁺ = 384.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,36 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,35 (dq, J = 20,5, 6,9 Hz, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 2H), 1,93 (dq, J = 12,4, 6,7 Hz, 2H), 1,61 – 1,52 (m, 2H).

Ejemplo D5 Síntesis de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa A: Síntesis de ((1S,3S)-3-((5-yodopirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregaron ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (2 g, 9,99 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-yodopirimidina (2,88 g, 11,99 mmol, 1,2 eq),

trietilamina (3,03 g, 29,97 mmol, 3,0 eq) y fluoruro de cesio (3,03 g, 19,98 mmol, 2,0 eq) a sulfóxido de dimetilo (40 mL). Después de agitación igualmente, la mezcla de reacción se transfirió a un baño de aceite y se calentó a 100 °C. La mezcla se hizo reaccionar durante la noche.

5 Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (100 mL) para diluir la mezcla de reacción. Las impurezas sólidas se separaron por filtración. Se agregó el agua (75 mL * 3) para extracción. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (80 g gel de sílice, eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/3) para obtener 1,341 g de
10 ((1S,3S)-3-((5-yodopirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (33,22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LC-MS: $[M+H]^+ = 405$.

	Etapa	B:	Síntesis	de
	((1S,3S)-3-((5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo			
15	Bajo una atmósfera de nitrógeno,	se	agregaron	
	((1S,3S)-3-((5-yodopirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (1,341 g, 3,32 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,35 g, 3,65 mmol, 1,1 eq), N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,094 g, 0,66 mmol, 0,2 eq), CuI (0,13 g, 0,66 mmol, 0,2 eq) y carbonato de potasio (0,92 g, 6,64 mmol, 2,0 eq) a 1,4-dioxano (13 mL). Después de 20 agitación igualmente, la mezcla se transfirió a un baño de aceite, se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.			

Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (50 mL) para diluir la mezcla de reacción. Las impurezas sólidas se separaron por filtración. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en
25 columna de gel de sílice (80 g gel de sílice, eluyente: acetato de etilo) para obtener 1,11 g de ((1S,3S)-3-((5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (90,09 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+ = 372$.

	Etapa	C:	Síntesis	de
	1-(2-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona			
30	A temperatura ambiente,	se	disolvió	
	((1S,3S)-3-((5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (1,11 g, 2,99 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 mL). Se agregó gota a gota una solución de HCl 4 M			

en 1,4-dioxano (7,5 mL, 29,90 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida para obtener 0,81 g de 1-(2-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona (99,90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: $[M+H]^+ = 272$.

Etapa D: Síntesis de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona

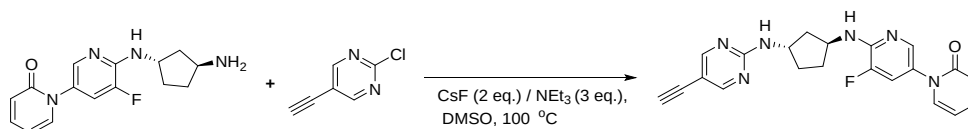
A temperatura ambiente, se disolvieron 1-(2-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona (0,19 g, 0,70 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-etinilpirimidina (0,12 g, 0,84 mmol, 1,2 eq), trietilamina (0,35 g, 3,5 mmol, 5,0 eq) y fluoruro de cesio (0,32 g, 2,1 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (3 mL). Después de agitación igualmente, la mezcla se transfirió a un baño de aceite, se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (50 mL) para diluir la mezcla de reacción. Las impurezas sólidas se separaron por filtración. El producto crudo se disolvió en una cantidad adecuada de DMSO y se purificó mediante cromatografía en columna C18 (120 g C18 gel de sílice, eluyente: acetonitrilo/agua) para obtener 162 mg de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona (61,23 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LC-MS: $[M+H]^+ = 374$. Datos de RMN: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 (d, $J = 27,7$ Hz, 4H), 7,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,50 (ddd, $J = 8,9, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 9,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,31 (td, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 4,42 – 4,31 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 2,11 (qd, $J = 10,6, 10,2, 5,8$ Hz, 2H), 1,91 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 2H).

Ejemplo D6

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

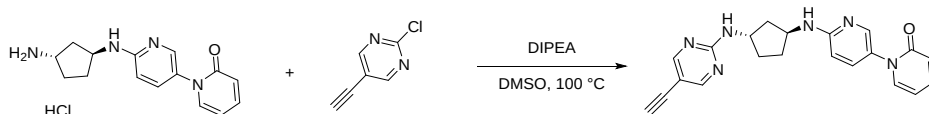
A temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,19 g, 0,7 mmol, 1,0 eq), 2-cloro-5-etinilpirimidina (0,116 g, 0,84 mmol, 1,2 eq), trietilamina (0,212 g, 2,1 mmol, 3,0 eq) y fluoruro de cesio (0,213 g, 1,4 mmol, 2,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (4 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 100 °C durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,10 g de 6'-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (37 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LC-MS: $[M+H]^+ = 391$. Datos de RMN: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 2H), 7,89 – 7,70 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,51 – 6,43 (m, 1H), 6,29 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,50 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,94 (td, $J = 6,9, 2,9$ Hz, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H).

Ejemplo D7

Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



A temperatura ambiente, se agregaron 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,34 g, 1 mmol), 2-cloro-5-etinilpirimidina (0,21 g, 1,48 mmol), DMSO (5 mL) y DIPEA (0,64 g, 4,95 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 mL secuencialmente. El sistema de reacción se purgó con una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C. La reacción se agitó durante la noche. Después de la finalización de la reacción, el sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (5 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3). Las fases

orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (agua/acetonitrilo = 3:1) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-etinilpirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

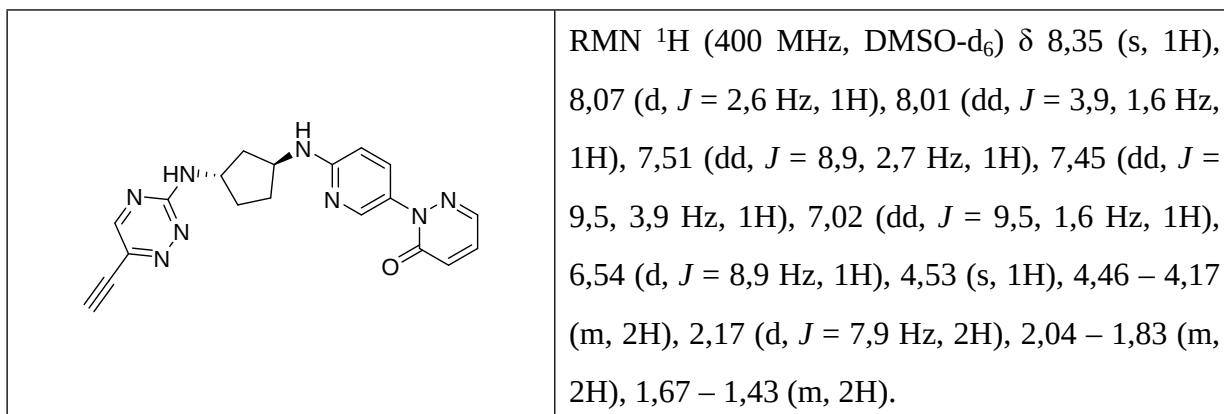
5 (86 mg, rendimiento: 23 %, Pureza: 99 %) como un sólido blanco.

LC-MS: $[M+H]^+ = 373,1$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (s, 2H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,6, 1,4$ Hz, 1H), 4,34 (dq, $J = 25,5, 6,8$ Hz, 2H), 4,22 (s, 1H), 2,22 – 2,04 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Ejemplo D8

Síntesis

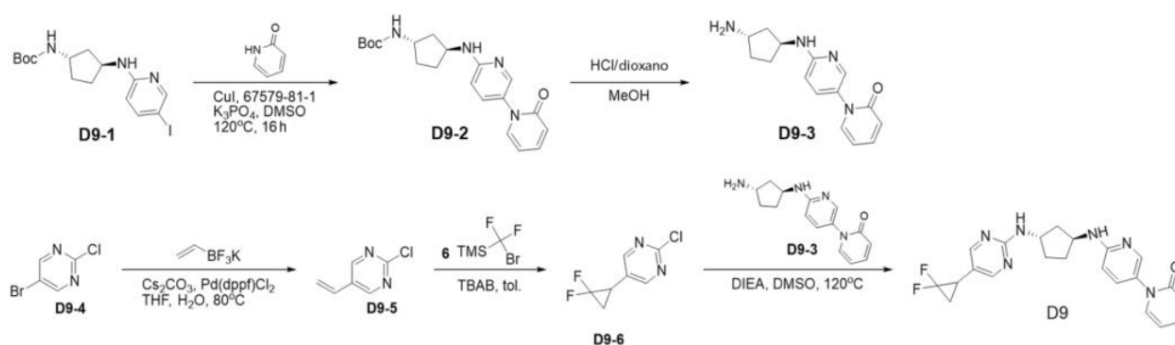
de 2-(6-(((1S,3S)-3-((6-etinil-1,2,4-triazin-3-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piridazin-3-(2H)-ona



Ejemplo D9

Síntesis

de 6'-(((1S,3S)-3-((5-(2,2-difluorociclopropil)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis del Compuesto D9-2

Se disolvió el Compuesto D9-1 (1 g, 2,48 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 mL). Se agregaron secuencialmente fosfato de potasio (1,05 g, 5,0 mmol), piridin-2(1H)-ona (238,2 mg, 2,48 mmol), CuI (47,2 mg, 0,25 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (70,4 mg, 0,5 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se desactivo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio tres veces. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 900 mg del Compuesto D9-2 (rendimiento: 98 %) como un sólido blancuzco. LCMS: $[M+H]^+ = 371$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto D9-3

Se disolvió el Compuesto D9-2 (0,9 g, 2,43 mmol) en metanol (5 mL). Se agregó una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en metanol. Se agregó resina de intercambio iónico de tipo OH para ajustar el pH a 7. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 430 mg del Compuesto D9-3 (rendimiento: 65 %) como un sólido pardusco. LCMS: $[M+H]^+ = 271$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto D9-5

Se disolvió el Compuesto D9-4 (5,0 g, 25,9 mmol) en un disolvente mezclado de tetrahidrofurano (50 mL) y agua (10 mL). Se agregaron secuencialmente viniltrifluoroborato de potasio (3,47 g, 25,9 mmol), carbonato de cesio (25,27 g, 77,6 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (0,95 g, 1,30 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (70 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,75 g de una mezcla D9-5 (rendimiento: 48 %) como un sólido blancuzco. LCMS: $[M+H]^+ = 141$.

Etapa D: Síntesis del Compuesto D9-6

Se disolvió el Compuesto D9-5 (1,76 g, 12,6 mmol) en tolueno (50 mL). Se agregaron el

Compuesto D9-6 (7,68 g, 37,8 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (244 mg, 0,756 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró directamente bajo presión reducida. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,84 g de una mezcla 7 (rendimiento: 77 %) como un sólido blancuzco. LCMS: $[M+H]^+ = 191$.

Etapas E: Síntesis del Compuesto Objetivo

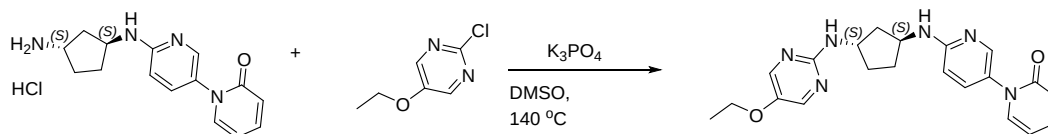
Se disolvió la mezcla D9-6 (320 mg, 1,68 mmol) en sulfóxido de dimetilo (8 mL). Se agregaron Diisopropiletilamina (300 mg, 2,28 mmol) y el Compuesto D9-3 (200 mg, 0,74 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio tres veces. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo), seguida por cromatografía en columna C18 en fase inversa para obtener 40 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 5,6 %) como un sólido blancuzco. LCMS: $[M+H]^+ = 425$.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,21 (s, 2H), 8,02 – 7,94 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 2H), 7,48 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 9,0, 0,9$ Hz, 2H), 6,50 (td, $J = 6,8, 1,4$ Hz, 1H), 4,41 (dp, $J = 19,5, 6,7$ Hz, 2H), 2,73 (td, $J = 12,2, 7,9$ Hz, 1H), 2,31 (dtd, $J = 9,9, 5,1, 3,1$ Hz, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,91 (tdd, $J = 12,0, 8,0, 5,4$ Hz, 1H), 1,77 – 1,57 (m, 3H).

Ejemplo D10

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapas

1:

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A

25 °C,

se

disolvieron

clorhidrato

de

6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (172 mg, 0,5 mmol) y

2-cloro-5-etoxipirimidina (120 mg, 0,75 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregó fosfato de potasio

(634 mg, 3 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

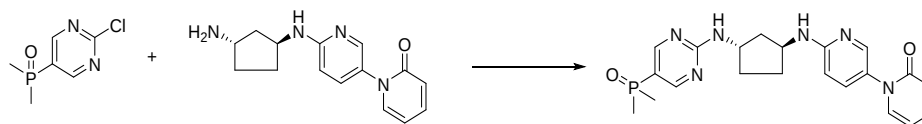
Se agregó agua (10 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (10 mL * 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (EA:MeOH = 13:1) para obtener 41 mg de 6'-(((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (41 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC-MS: [M+H]⁺ = 393,2.

¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 – 8,00 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,23 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,63 – 1,50 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo D11

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(dimetilfosforil)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

1:

Síntesis

6'-(((1S,3S)-3-((5-(dimetilfosforil)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A 20 °C, se agregaron 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (280 mg, 0,91 mmol), óxido de (2-cloropirimidin-5-il)dimetilfosfina (0,23 g, 1,18 mmol), trietilamina (0,2 g, 9,1 mmol) y DMF (10 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 mL. La mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

El disolvente se eliminó mediante concentración. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH = 10/1). El material resultante además se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (DCM:MeOH = 100:3) para obtener 6'-(((1S,3S)-3-((5-(dimetilfosforil)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (253 mg, 65,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. LC-MS: [M+H]⁺ = 425.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48

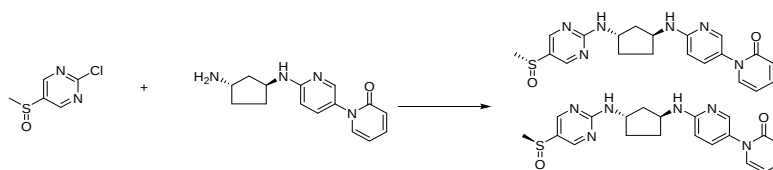
(ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 10,7, 7,1$ Hz, 2H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,33 (dp, $J = 20,4, 6,7$ Hz, 2H), 2,70 (td, $J = 7,5, 4,2$ Hz, 4H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 2,03 – 1,79 (m, 4H), 1,49 (td, $J = 12,4, 7,0$ Hz, 2H).

5 Ejemplo D12

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



10 Etapa

1:

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(metilsulfinil)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A 20 °C, se agregaron 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (414,5 mg, 1,351 mmol), 2-cloro-5-(metilsulfinil)pirimidina (0,48 g, 2,7 mmol), trietilamina (1,37 g, 13,5 mmol) y DMF (20 mL) a un matraz de un solo cuello de 50 mL. La mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

La mezcla se concentró. Luego se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1), seguida por cromatografía en columna de fase inversa para obtener 430 mg de una mezcla. La mezcla se separó para obtener el Pico 1 (3 mg, 41,6 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,28 (td, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,14 (dp, $J = 12,9, 6,5, 5,9$ Hz, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 2H), 1,54 (ddt, $J = 18,6, 13,5, 7,1$ Hz, 2H). LC-MS: [M+H]⁺ = 411 (pico frontal).

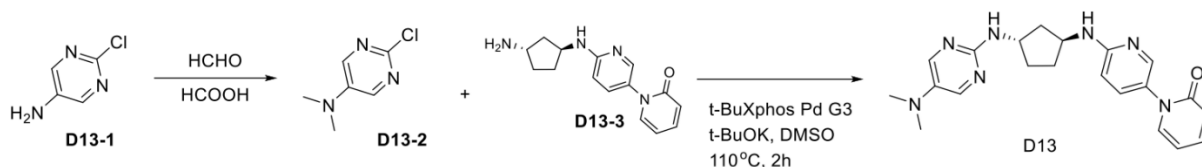
Se obtuvo el Pico 2 (51 mg, 41,6 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,48 – 6,42 (m, 1H), 6,28 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,21 – 2,09 (m, 2H),

2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,54 (ddt, J = 18,4, 13,1, 6,7 Hz, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 411$ (pico posterior).

Ejemplo D13

Síntesis

5 6'-(((1S,3S)-3-((5-(dimetilamino)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis del Compuesto D13-2

Se disolvió el Compuesto D13-1 (2,0 g, 15,5 mmol) en ácido fórmico (3,24 mL). Se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37 % (3,47 mL, 279 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 105 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 760 mg del Compuesto D13-2 (rendimiento: 32,5 %) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H]^+ = 158$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

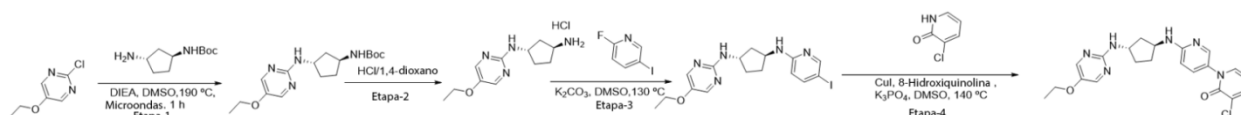
Se disolvieron el Compuesto D13-2 (70 mg, 0,44 mmol) y el Compuesto D13-3 (100 mg, 0,37 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL). Se agregaron terc-butóxido de potasio (157 mg, 0,74 mmol) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (59 mg, 0,074 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 % a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 16,3 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 11,3 %) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H]^+ = 392$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 2H), 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,1, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz,

1H), 6,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 17,5, 8,1 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,27 (dq, J = 13,7, 6,6 Hz, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,10 (dq, J = 12,5, 6,1 Hz, 2H), 1,86 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 1,48 (td, J = 13,0, 12,3, 7,2 Hz, 2H).

Ejemplo D14

5 Síntesis de 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-on a



10 Etapa 1: Síntesis de ((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente, se agregaron 2-cloro-5-etoxipirimidina (1 g, 6,31 mmol), ((1S,3S)-3-aminociclopentil)carbamato de terc-butilo (1,39 g, 6,94 mmol) y DIEA (2,45 g, 18,93 mmol) a DMSO (50 mL). La mezcla se calentó a 190 °C y se hizo reaccionar durante 60 minutos utilizando un sintetizador de microondas.

15 Después de la finalización de la reacción, la solución se purificó mediante cromatografía en columna C18 (eluyente: acetonitrilo/agua = 55/45, V/V) para obtener ((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (680 mg, rendimiento: 33,45 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: [M+H]⁺ = 323.

20 Etapa 2: Síntesis de clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-etoxipirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvió ((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de terc-butilo (0,68 g, 2,11 mmol) en metanol (10 mL), y luego se agregó HCl 4 M/1,4-dioxano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró directamente mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo se utilizó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-etoxipirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

30 A temperatura ambiente, se agregaron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-etoxipirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,55 g, 2,13 mmol),

2-fluoro-5-yodopiridina (0,71 g, 3,19 mmol) y carbonato de potasio (1,47 g, 10,65 mmol) a DMSO (10 mL). La mezcla se irradió con microondas y se calentó a 130 °C durante 2 horas.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (3 × 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 55/45, V/V) para obtener (1S,3S)-N¹-(5-etoxipirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,495 g, rendimiento: 54,76 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS: [M+H]⁺ = 426.

Etapa 4: Síntesis de 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-on a

A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(5-etoxipirimidin-2-il)-N³-(5-yodopiridin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (200 mg, 0,47 mmol), 3-cloropiridin-2(1H)-ona (182,65 mg, 1,41 mmol), CuI (17,90 mg, 0,094 mmol), 8-hidroxiquinolina (27,29 mg, 0,19 mmol) y fosfato de potasio (299,30 mg, 1,41 mmol) a DMSO (2 mL). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se colocó en un baño de aceite, se calentó a 135 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 × 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se secaron mediante evaporación rotatoria hasta un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 (ACN/H₂O, 45 % de ACN) para obtener 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-((5-etoxipirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-on a (112 mg, rendimiento: 54,67 %) como un sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 427.

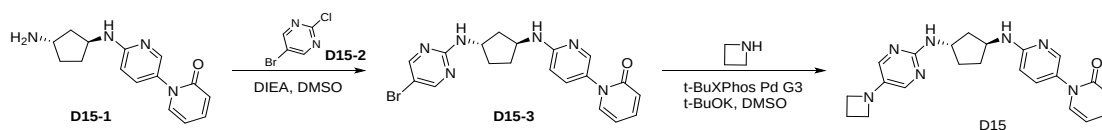
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,09 (s, 2H), 7,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,29 (dq, J = 13,8, 6,8, 6,3 Hz, 2H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,21 – 2,03 (m, 2H), 1,96 – 1,80 (m, J = 6,8 Hz, 2H), 1,50 (tt, J = 14,8, 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo D15

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(azetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis del Compuesto D15-2

5 Se disolvió el Compuesto D15-1 (500 mg, 1,85 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregaron el Compuesto D15-2 (533 mg, 2,78 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (716 mg, 5,56 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 120 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se
10 secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 % a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 740 mg del Compuesto D15-3 (rendimiento: 94 %) como un aceite marrón. LCMS: $[M+H]^+ = 427/429$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvió el Compuesto D15-3 (150 mg, 0,35 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro
15 (2 mL). Se agregaron azetidina (24 mg, 0,42 mmol), terc-butóxido de potasio (78 mg, 0,7 mmol) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (14 mg, 0,0175 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de
20 cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 % a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 13 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 9 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+ = 404$.

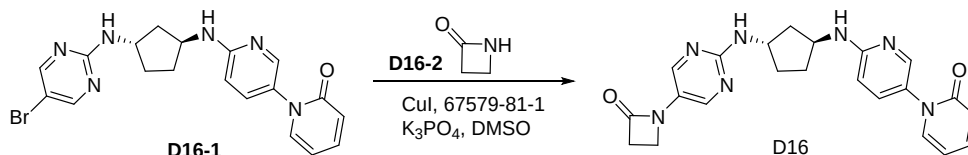
25 ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,90 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,59 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 8,9, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 11,2, 8,1$ Hz, 2H), 6,43 (dd, $J = 9,3, 1,2$ Hz, 1H), 6,26 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,25 (dq, $J = 16,7, 6,7$ Hz, 2H), 3,70 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 2,26 (p, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,09 (ddt, $J = 19,8, 7,7, 5,2$ Hz, 2H), 1,85 (hept, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,46 (td, $J = 12,1, 7,0$ Hz, 2H).

30 Ejemplo D16

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-(2-oxoazetidin-1-il)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



5 Etapa A: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto D16-1 (300 mg, 0,70 mmol) y el Compuesto D16-2 (60 mg, 0,85 mmol) en sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregaron fosfato de potasio (297 mg, 1,4 mmol), CuI (13 mg, 0,07 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (20 mg, 0,14 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron.

El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 10,3 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 3,4 %) como un sólido blanco.

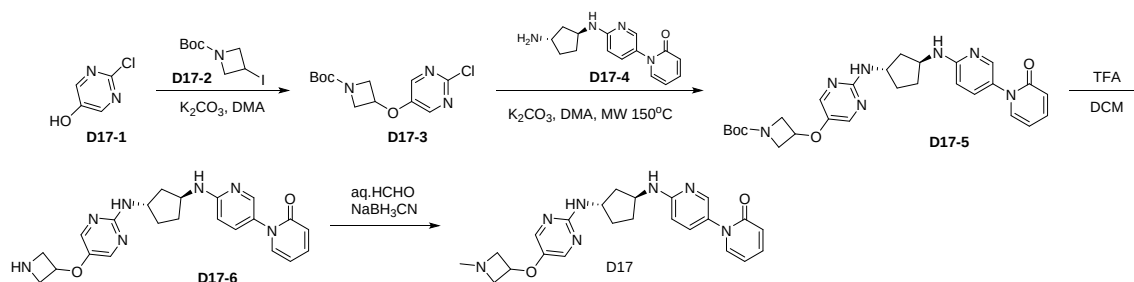
LCMS: $[M+H]^+ = 418$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,33 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 2,28 – 2,13 (m, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,57 (ddt, $J = 14,9, 12,1, 8,3$ Hz, 2H).

Ejemplo D17

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((5-((1-metilazetidin-3-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa A: Síntesis del Compuesto D17-3

Se disolvió el Compuesto D17-2 (2,1 g, 7,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 mL). Se agregaron el Compuesto D17-1 (1,4 g, 11,1 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 14,8 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 60 °C y se hizo reaccionar durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio para desactivarla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,6 g del Compuesto D17-3 (rendimiento: 75,6 %) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H-56]^+ = 230$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto D17-5

Se disolvió el Compuesto D17-4 (135 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3 mL). Se agregaron el Compuesto D17-3 (171 mg, 0,6 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno. La mezcla se irradió con microondas a 150 °C durante 40 minutos. Se procesaron del mismo modo dos tandas adicionales del Compuesto D17-4 (210 mg). Las mezclas de reacción se vertieron en solución acuosa saturada de cloruro de amonio para desactivar y se extrajeron con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto crudo combinado se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 140 mg del Compuesto D17-5 (rendimiento: 13,1 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+ = 520$.

Etapa C: Síntesis del Compuesto D17-6

Se disolvió el Compuesto D17-5 (140 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (2 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (0,4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró sin calentamiento. El residuo se disolvió en metanol, se neutralizó con resina de intercambio iónico de tipo OH, se filtró y se concentró para obtener 90 mg del Compuesto D17-6 (rendimiento: 79,4 %) como un aceite amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+ = 420$.

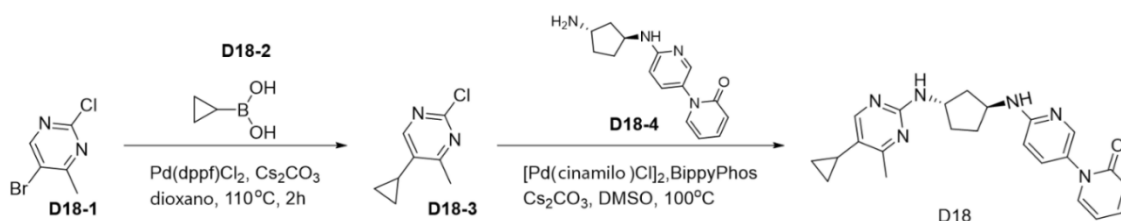
Etapa D: Síntesis del Compuesto Objetivo

Compuesto D17-6 (90 mg, 0,21 mmol) se disolvió en metanol (2 mL). Se agregaron una solución acuosa de formaldehído al 37 % (21 mg, 0,26 mmol) y una gota de ácido acético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cianoborohidruro de sodio (20 mg, 0,32 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La

mezcla de reacción se concentró. El material resultante se purificó mediante TLC en gel de sílice preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 31,7 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 34,8 %) como un sólido amarillo. LCMS: $[M+H]^+ = 434$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 2H), 7,97 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 6,8$, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 9,0$, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz, 1H), 7,14 – 6,81 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,34 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,86 (p, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,33 (tt, $J = 14,2$, 7,0 Hz, 2H), 4,17 (dd, $J = 9,9$, 6,3 Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 10,3$, 4,9 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 2,18 (qd, $J = 13,7$, 10,7, 5,2 Hz, 3H), 1,92 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,55 (td, $J = 13,3$, 12,3, 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo D18



Etapa A: Síntesis del Compuesto D18-3

Se agregaron el Compuesto D18-1 (3 g, 14,5 mmol) y el Compuesto D18-2 (1,5 g, 17,4 mmol) a 30 mL de 1,4-dioxano anhidro. Se agregó carbonato de cesio (7,1 g, 21,8 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,3 g, 0,4 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con diclorometano (40 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (7 a 9 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,2 g del Compuesto D18-3 (49,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+ = 169$.

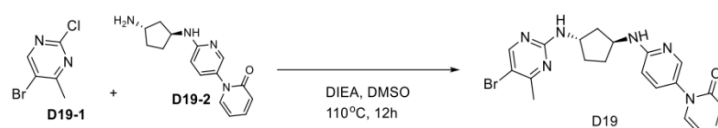
Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se agregaron el Compuesto D18-3 (300 mg, 1,8 mmol) y el Compuesto D18-4 (481,0 mg, 1,8 mmol) a 5 mL de sulfóxido de dimetilo anhidro. Se agregó carbonato de cesio (1,2 g, 3,6 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron dímero de cloro(π -cinnamilo)paladio(II) (91 mg, 0,18 mmol) y 5-di-terc-butilfosfino-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol (180 mg, 0,36 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en

solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (4 a 5 % de metanol/diclorometano), seguida por cromatografía en columna de fase inversa (13 a 17 % de acetonitrilo/agua) para obtener 26 mg del compuesto objetivo (3,6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H]^+ = 403$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,50 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 9,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,30 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,34 (dt, $J = 15,2, 7,2$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,88 (qt, $J = 13,1, 7,0$ Hz, 2H), 1,70 (ddd, $J = 13,6, 8,3, 5,3$ Hz, 1H), 1,51 (td, $J = 12,4, 7,0$ Hz, 2H), 0,86 – 0,80 (m, 2H), 0,57 – 0,50 (m, 2H).

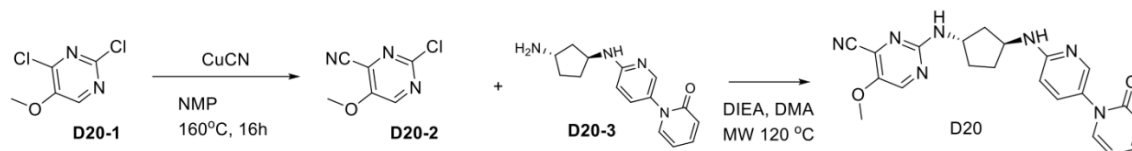
Ejemplo D19



Se agregaron el Compuesto D19-1 (200 mg, 1,0 mmol) y el Compuesto D19-2 (270 mg, 1,0 mmol) a 5 mL de sulfóxido de dimetilo anhidro. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 3,1 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (2 a 3 % de metanol/diclorometano), seguida por cromatografía en columna de fase inversa (23 a 26 % de acetonitrilo/agua) para obtener 280 mg del compuesto objetivo (63,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LCMS: $[M+H]^+ = 441$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,4, 2,2$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (dd, $J = 7,4, 6,1$ Hz, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,50 (ddd, $J = 15,5, 12,6, 7,1$ Hz, 2H).

Ejemplo D20



Etapa A: Síntesis del Compuesto D20-2

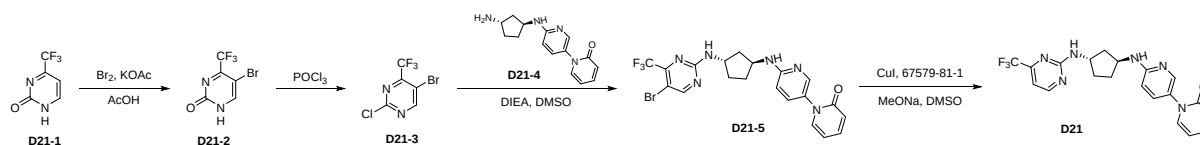
Se disolvió el Compuesto D20-1 (2 g, 11,2 mmol) en 20 mL de N-metilpirrolidinona. Se agregó cianuro cuproso (2 g, 22,3 mmol). La mezcla se calentó a 160 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL) tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 640 mg del Compuesto D20-2 (rendimiento: 34 %) como un sólido blanco. LCMS: $[M+H]^+ = 170$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se agregó el Compuesto D20-2 (200 mg, 1,18 mmol) a 2 mL de N,N-dimetilacetamida. Se agregaron el Compuesto D20-3 (320 mg, 1,18 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 mL, 2,36 mmol). La mezcla se irradió con microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 13,3 mg del compuesto objetivo (rendimiento: 2,7 %) como un sólido amarillo claro. LCMS: $[M+H]^+ = 404$.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8$, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 9,2$, 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,27 (td, $J = 6,8$, 1,6 Hz, 1H), 4,30 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,23 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,33 (s, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,50 (dq, $J = 11,6$, 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo D21



Etapa A: Síntesis del Compuesto D21-2

Se disolvió el Compuesto D21-1 (5 g, 30,5 mmol) en ácido acético (30 mL). Se agregaron

acetato de potasio (9 g, 91,5 mmol) y bromo líquido (1,56 mL, 30,5 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron mediante evaporación rotatoria. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 2,5 g del Compuesto D21-2 (rendimiento: 34 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS: $[M+H]^+ = 243/245$.

Etapas B: Síntesis del Compuesto D21-3

Se disolvió el Compuesto D21-2 (1,8 g, 7,44 mmol) en oxiclورو de fósforo (10 mL). La mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 45 minutos. La mezcla de reacción se secó y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 % a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,2 g del Compuesto D21-3 como un aceite amarillo (rendimiento: 62 %).

Etapas C: Síntesis del Compuesto D21-5

Se agregaron el Compuesto D21-3 (260 mg, 1,0 mmol) y el Compuesto D21-4 (270 mg, 1,0 mmol) a sulfóxido de dimetilo (5 mL). Se agregó el N,N-diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,0 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 80 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 280 mg del Compuesto D21-5 como un aceite amarillo (rendimiento: 56 %). LCMS: $[M+H]^+ = 495/497$.

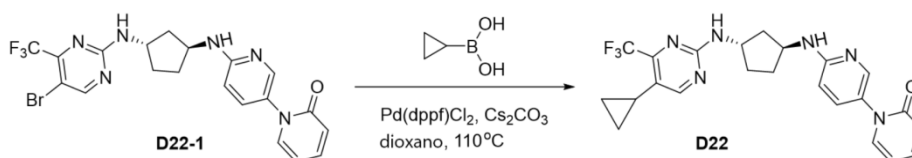
Etapas D: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se agregó el Compuesto D21-5 (50 mg, 0,1 mmol) a sulfóxido de dimetilo anhidro (1 mL). Se agregaron metóxido de sodio (22 mg, 0,4 mmol), yoduro de cobre(I) (2 mg, 0,01 mmol) y trans-(1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3 mg, 0,02 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante TLC en gel de sílice preparativa (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 12,6 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (rendimiento: 30 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 417$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,73

(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,8, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,51 – 6,44 (m, 1H), 6,32 (td, J = 6,6, 1,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,14 (q, J = 6,4, 5,4 Hz, 1H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 2,14 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo D22

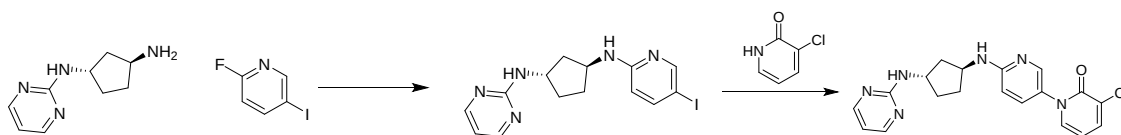


Se agregó el Compuesto D22-1 (280 mg, 0,57 mmol) a 1,4-dioxano (3 mL). Se agregaron ácido ciclopropilborónico (58 mg, 0,68 mmol), carbonato de cesio (279 mg, 0,86 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (44 mg, 0,06 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 2 horas. La mezcla de reacción se secó y se concentró. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 62,8 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (rendimiento: 24 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 457$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 9,2, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 9,2, 1,1 Hz, 1H), 6,27 (td, J = 6,8, 1,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 13,6, 7,2 Hz, 2H), 2,12 (ddt, J = 16,0, 8,4, 5,2 Hz, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 3H), 1,52 (ddt, J = 18,0, 12,4, 7,2 Hz, 2H), 0,93 – 0,82 (m, 2H), 0,71 (dt, J = 5,6, 3,2 Hz, 2H).

Ejemplo D23

Síntesis de 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-yodopiridin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina 2.5 (900 mg, 3,34 mmol), 2-fluoro-5-yodopiridina (890 mg, 4,01 mmol) y carbonato de potasio (2,31 g, 16,7 mmol) en DMSO (20 mL). La mezcla se agitó a 140 °C durante 12 horas.

Se agregó agua (100 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (100 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano:acetato de etilo 10:1 a 1:1) para obtener 590 mg de (1S,3S)-N¹-(5-yodopiridin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido amarillo pálido (590 mg, 46,3 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]⁺ = 382.

Etapa 2: Síntesis de 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

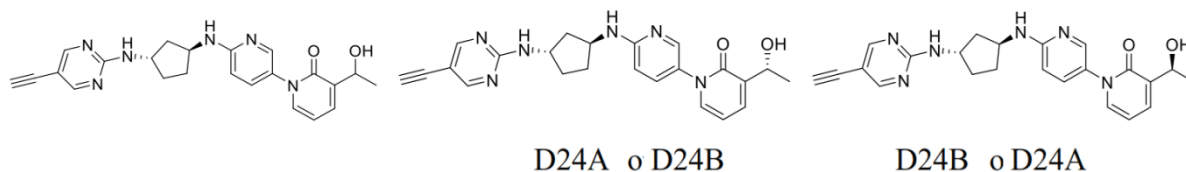
A 25 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-yodopiridin-2-il)-N³-(pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (540 mg, 1,42 mmol), 3-cloropiridin-2(1H)-ona (580 mg, 2,48 mmol), fosfato de potasio (600 mg, 2,48 mmol), yoduro de cobre(I) (54 mg, 0,28 mmol) y (1R,2R)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (87 mg, 0,57 mmol) en DMSO (20 mL). La mezcla se agitó a 130 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno.

Se agregó agua (100 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (100 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa utilizando el sistema de ácido fórmico para obtener 140 mg de 3-cloro-6'-(((1S,3S)-3-(pirimidin-2-ilamino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona como un sólido amarillo pálido (140 mg, 25,8 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]⁺ = 383.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 2H), 6,31 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,35 (dp, J = 14,8, 6,8 Hz, 2H), 2,13 (tt, J = 14,8, 6,3 Hz, 2H), 1,98 – 1,81 (m, 2H), 1,52 (tt, J = 13,8, 7,4 Hz, 2H).

Ejemplo D24

De acuerdo con los métodos de preparación mencionados anteriormente, se preparó el Compuesto D24 y se separó para obtener los Compuestos D24A y D24B:



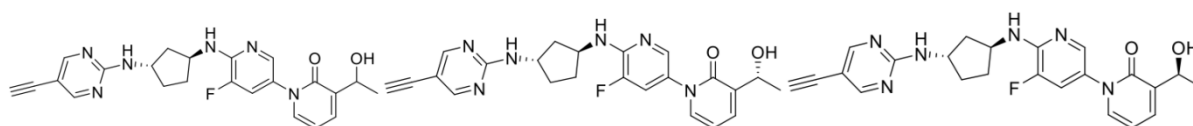
D24A:RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,38 (br s, 2H), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,83 -

7,76 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,61 - 1,43 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

5 D24B:RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,39$ (br s, 2H), 7,91 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,62 - 1,43 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H)

10 Ejemplo D25

De acuerdo con los métodos de preparación mencionados anteriormente, se preparó el Compuesto D25 y se separó para obtener los Compuestos D25A y D25B:



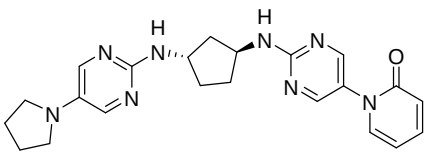
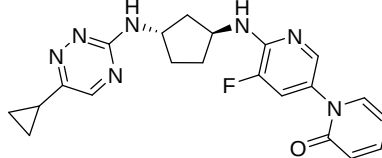
D25A o D25B

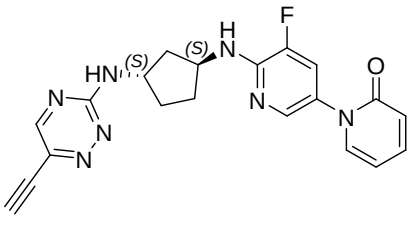
D25B o D25A

15 D25A: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,38$ (br s, 2H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

20 D25B: RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,38$ (br s, 2H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,71 (quin, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,50 (sxt, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Ejemplo D26 a D28

D26	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,71 - 7,57	D27	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 2,0$
-----	--	-----	--

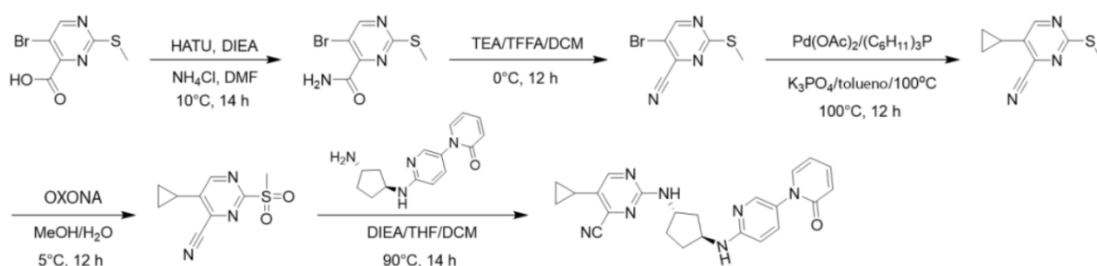
	(m, 2H), 7,50 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,41 – 6,25 (m, 2H), 4,34 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,23 (h, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 4H), 2,14 – 2,03 (m, 2H), 1,99 – 1,76 (m, 6H), 1,59 – 1,44 (m, 2H).		Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 6,94 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 2,02 (dt, $J = 4,3, 8,6$ Hz, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 2H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,88 - 0,82 (m, 2H)
D28			RMN ^1H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ (ppm) = 8,22 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 2H).

Ejemplo D29

Síntesis

de

5-ciclopropil-2-(((1S,3S)-3-((2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidina-4-carbonitrilo



Etap 1: Síntesis de 5-bromo-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carboxamida

Se disolvió ácido 5-Bromo-2-(metiltio)-4-pirimidinacarboxílico (5 g, 20,1 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (50 mL). Se agregaron cloruro de amonio (5,4 g, 101 mmol, 5,03 eq), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (11,5 g, 30,24 mmol, 1,51 eq) y N,N-diisopropiletilamina (13,4 g, 103 mmol, 18 mL, 5,15 eq). La mezcla se hizo reaccionar a 10 °C durante 14 horas. Se agregó agua helada (300 mL) a la mezcla de reacción para desactivarla. Se agregó acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido precipitado se filtró. La torta de filtro se recolectó y se secó bajo vacío a 45 °C para

obtener el producto 5-bromo-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carboxamida (4,63 g).

LCMS: RT = 0,502 min, MS (ESI) m/z = 248,0, 250,0 [M+1]⁺

Etapa 2: Síntesis de 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carbonitrilo

Se disolvió 5-Bromo-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carboxamida (1 g, 4,03 mmol, 1 eq) en
5 diclorometano (30 mL). Se agregaron trietilamina (2,18 g, 21,55 mmol, 3 mL, 5,35 eq) y
anhídrido trifluoroacético (2,27 g, 10,79 mmol, 1,5 mL, 2,68 eq) a 0 °C. La reacción se hizo
reaccionar a 0 °C durante 14 horas. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla
se extrajo con diclorometano (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con
solución salina saturada (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se
10 concentraron para obtener el producto 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carbonitrilo (830 mg).
LCMS: RT = 0,680 min, MS (ESI) m/z = 231,9 [M+1]⁺

Etapa 3: Síntesis de 5-ciclopropil-2-(metiltio)pirimidina-4-carbonitrilo

Se disolvieron 5-Bromo-2-(metiltio)pirimidina-4-carbonitrilo (1 g, 4,35 mmol, 1 eq) y
ácido ciclopropilborónico (1,2 g, 13,97 mmol, 3,21 eq) en tolueno (20 mL) y agua (2 mL). Se
15 agregaron triciclohexilfosfina (500 mg, 1,78 mmol, 0,41 eq), fosfato de potasio (5,7 g,
26,85 mmol, 6,18 eq) y acetato de paladio(II) (200 mg, 0,89 mmol, 0,205 eq). la mezcla se agitó
a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró.
El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter
de petróleo/acetato de etilo, 1/0 a 20/1, V/V) para obtener el producto
20 5-ciclopropil-2-(metiltio)pirimidina-4-carbonitrilo (200 mg, 24,1 % de rendimiento). LCMS: RT
= 0,539 min, MS (ESI) m/z = 192,1 [M+1]⁺

Etapa 4: Síntesis de 5-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carbonitrilo

Se disolvió 5-Ciclopropil-2-(metiltio)pirimidina-4-carbonitrilo (100 mg, 0,523 mmol, 1 eq)
en metanol (12,5 mL). Se agregó una solución acuosa de peroximonosulfato de potasio (2,00 g,
25 3,25 mmol, 6,22 eq) en agua (2,5 mL). La reacción se hizo reaccionar a 5 °C durante 12 horas. El
disolvente orgánico se evaporó. Se agregó diclorometano (20 mL). La mezcla se extrajo con
diclorometano (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa
saturada de sulfito de sodio (50 mL) y solución salina saturada (50 mL), se secaron sobre sulfato
de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto
30 5-ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carbonitrilo (120 mg). LCMS: RT = 0,428 min, MS
(ESI) m/z = 224,0 [M+1]⁺

Etapa

5:

Síntesis

de

5-ciclopropil-2-(((1S,3S)-3-((2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidina-4-carbonitrilo

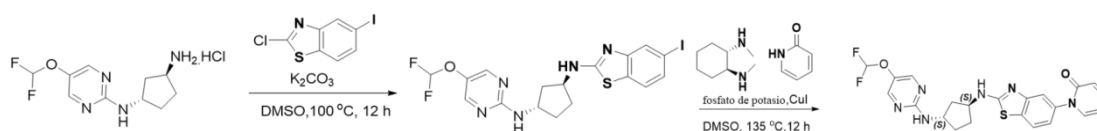
Se disolvieron 5-Ciclopropil-2-(metilsulfonil)pirimidina-4-carbonitrilo (95 mg, 0,43 mmol, 1 eq) y 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (146 mg, 0,54 mmol, 1,27 eq) en tetrahidrofurano (6 mL) y diclorometano (3 mL). Se agregó N,N-Diisopropiletilamina (0,37 g, 2,87 mmol, 0,5 mL, 6,75 eq). La mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 14 horas. Después de concentración, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; fase móvil: ácido fórmico en agua-acetonitrilo; gradiente: acetonitrilo 18 % a 38 %, 10 min) para obtener 5-ciclopropil-2-(((1S,3S)-3-((2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidina-4-carbonitrilo (35,8 mg).

¹H RMN: (400 MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 4,50 - 4,23 (m, 2H), 2,37 - 2,16 (m, 2H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 0,80 - 0,69 (m, 2H).

Ejemplo E1

Síntesis

1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodobenzo[d]tiazol-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvieron 2-cloro-5-yodobenzo[d]tiazol (500,0 mg, 1,69 mmol) y clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (522 mg, 1,86 mmol) en DMSO (10 mL). Se agregó carbonato de potasio (935 mg, 6,76 mmol). Después de la adición, el sistema se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se

agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano/acetato de etilo = 1:2) para obtener 500 mg de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodobenzo[d]tiazol-2-il)ciclopentano-1,3-di amina como un sólido blanco (rendimiento: 59 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 504.

Etapa B: Síntesis de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodobenzo[d]tiazol-2-il)ciclopentano-1,3-di amina (300 mg, 0,59 mmol), piridin-2(1H)-ona (113 mg, 1,18 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (16,9 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio (379,3 mg, 1,77 mmol) a DMSO (8 mL). Se agregó yoduro cuproso (22,9 mg, 0,12 mmol). Después de la adición, la atmósfera se purgó con nitrógeno. El sistema se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

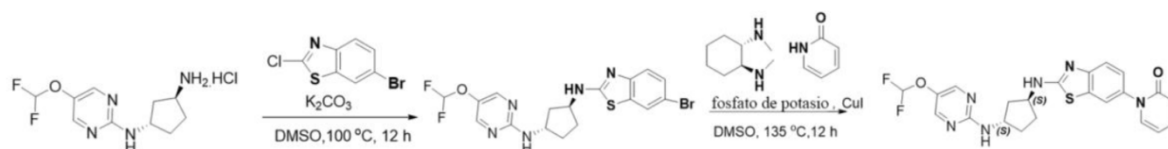
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 80 mg de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco (rendimiento: 28,5 %).

LC-MS: [M+H]⁺ = 471. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 – 8,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,26 – 8,22 (s, 2H), 7,79 – 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,34 – 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 – 6,84 (m, 2H), 6,49 – 6,44 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 – 6,27 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,99 – 1,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 2H).

Ejemplo E2

Síntesis de

1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona



Etapas

A:

Síntesis

de

5 (1S,3S)-N¹-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvieron 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (500,0 mg, 2,02 mmol) y clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (623 mg, 2,22 mmol) en DMSO (10 mL). Se agregó carbonato de potasio (1,1 g, 8,08 mmol). Después de la adición, el sistema se calentó a 100 °C y se hizo reaccionar durante 12 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano/acetato de etilo = 1:2) para obtener 600 mg de (1S,3S)-N¹-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido blanco (rendimiento: 65 %).

20 LC-MS: [M+H]⁺ = 456.

Etapas

B:

Síntesis

de

1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona

A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (300 mg, 0,65 mmol), piridin-2(1H)-ona (125 mg, 1,3 mmol), (1S,2S)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,7 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio (379,3 mg, 1,95 mmol) a DMSO (8 mL). Se agregó yoduro cuproso (25,3 mg, 0,13 mmol). Después de la adición, la atmósfera se purgó con nitrógeno. El sistema se calentó a 140 °C y se

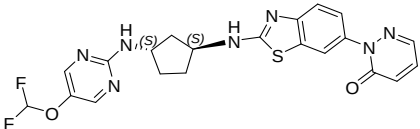
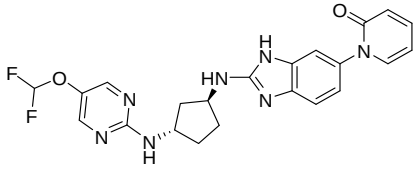
hizo reaccionar durante 12 horas.

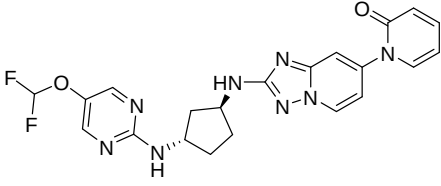
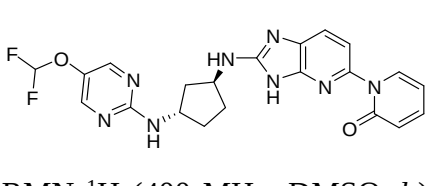
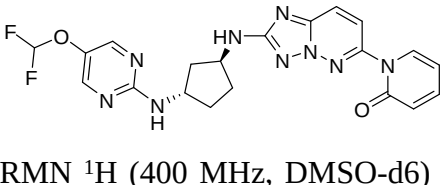
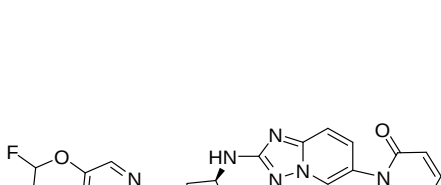
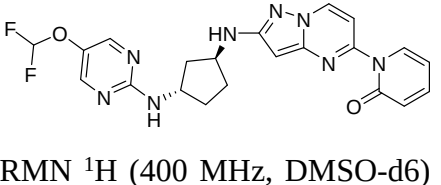
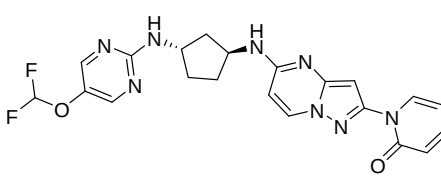
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (40 mL) al sistema. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida hasta sequedad para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener 130 mg de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco (rendimiento: 42,0 %).

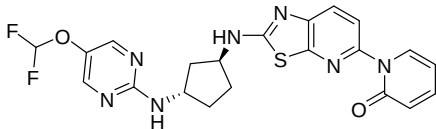
LC-MS: $[M+H]^+ = 471$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 – 8,22 (m, 3H), 7,74 – 7,71 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 7,23 – 6,84 (m, 2H), 6,49 – 6,44 (m, 1H), 6,31 – 6,26 (m, 1H), 4,40 – 4,28 (m, 2H), 2,26 – 2,06 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,63 – 1,50 (m, 2H).

Ejemplos E3 a E11

De acuerdo con los métodos de preparación generales y los métodos de preparación de los Ejemplos E1 y E2, se prepararon los siguientes Compuestos:

No.	Compuesto	No.	Compuesto
E3	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 – 8,16 (d, $J = 20,1$ Hz, 3H), 8,08 – 8,01 (m, 1H), 7,89 – 7,81 (s, 1H), 7,58 – 7,29 (m, 4H), 7,23 – 6,83 (m, 2H), 4,43 – 4,27 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,26 – 2,07 (m, 2H), 2,02 – 1,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,66 – 1,50 (m, 2H).	E4	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 10,86 - 10,76 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,25 - 7,00 (m, 3H), 6,93 - 6,73 (m, 2H), 6,44 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 1,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,61 - 1,50 (m, 2H).

E5	 RMN ^1H (METANOL-d_4, 400 MHz) δ 8,56 (br d, 1H, $J=4,5$ Hz), 8,17 (br s, 2H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,02 (br d, 1H, $J=6,6$ Hz), 6,6-6,9 (m, 2H), 6,5-6,5 (m, 1H), 4,4-4,5 (m, 1H), 4,26 (br d, 1H, $J=5,8$ Hz), 2,2-2,4 (m, 3H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 2H).	E6	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 11,46 - 10,75 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,76 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,22 - 6,85 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,30 (dt, $J = 1,2, 6,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 2,26 - 2,07 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,68 - 1,49 (m, 2H).
E7	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,23 (s, 2H), 8,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 2,0, 6,8, 9,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,05 - 6,82 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,41 (dt, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 2H).	E8	 RMN ^1H (METANOL-d_4, 400 MHz) δ 8,73 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 8,17 (s, 2H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, $J=9,4$ Hz), 6,4-6,9 (m, 3H), 4,3-4,5 (m, 1H), 4,2-4,3 (m, 1H), 2,27 (td, 2H, $J=5,3, 10,6$ Hz), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 2H).
E9	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,83 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,91 (dd, $J = 1,7, 7,1$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 2,1, 6,7, 9,1$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 - 6,83 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,38 (dt, $J =$	E10	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,50 - 8,41 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,01 (dd, $J = 1,7, 7,1$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,24 - 6,83 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,38 - 6,26 (m,

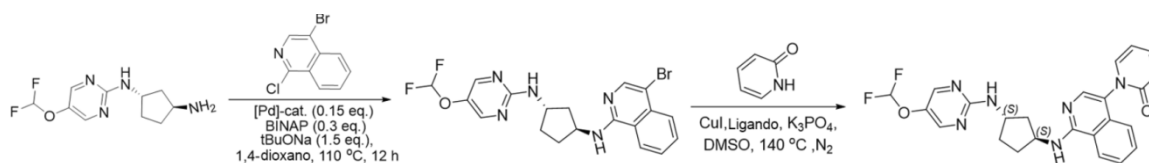
	1,2, 6,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,31 (sxt, J = 7,0 Hz, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H).		2H), 4,47 - 4,28 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,62 - 1,44 (m, 2H).
E1 1			RMN ¹ H: (400 MHz, DMSO-d ₆)δ 8,68 - 8,51 (m, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,26 - 6,84 (m, 1H), 6,50 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,29 (m, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 2,29 - 2,07 (m, 2H), 1,98 (br t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo E12

Síntesis

de

1-(1-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)isoquinolin-4-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

(1S,3S)-N¹-(4-bromoisquinolin-1-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (1,04 g, 4,25 mmol, 1,0 eq), 4-bromo-1-cloroisoquinolina (1,23 g, 5,1 mmol, 1,2 eq), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,584 g, 0,64 mmol, 0,15 eq), S-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-bis(difenilfosfina) (BINAP, 0,8 g, 1,28 mmol, 0,3 eq) y terc-butoxido de sodio (0,61 g, 6,4 mmol, 1,5 eq) en 1,4-dioxano (20 mL). La mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 mL $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 5/10) para obtener 0,74 g de

(1S,3S)-N¹-(4-bromoisoquinolin-1-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido amarillo (rendimiento: 40 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 450.

Etapa B: Síntesis de
1-(1-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)isoquinolin-4-il)piridin-2(1H)-ona

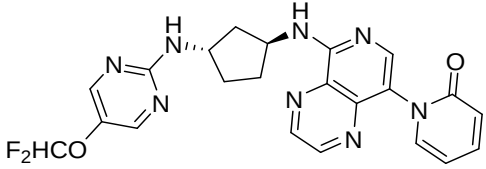
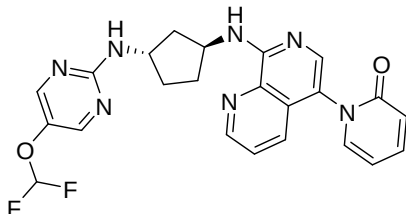
A temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(4-bromoisoquinolin-1-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,63 g, 1,40 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,40 g, 4,2 mmol, 3,0 eq), yoduro de cobre(I) (0,80 g, 0,42 mmol, 0,3 eq), N¹,N²-bis(2-tiofenmetil)-etilenodiamina (0,12 g, 0,42 mmol, 0,3 eq) y fosfato de potasio (0,89 g, 4,2 mmol, 3,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (6 mL). La mezcla se calentó a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

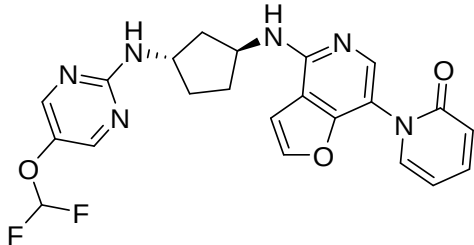
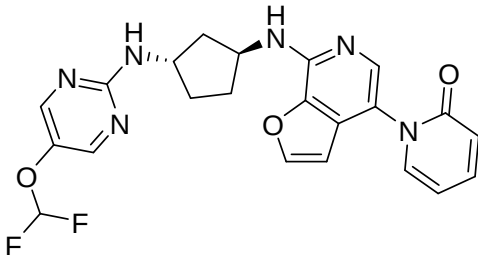
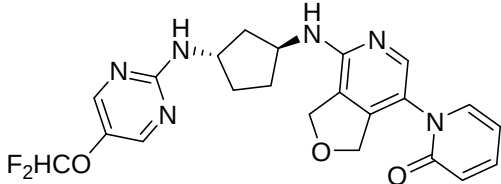
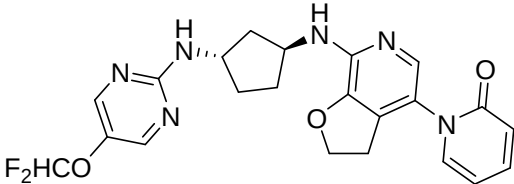
Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (50 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 10/1) para obtener 0,045 g de 1-(1-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)isoquinolin-4-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco (rendimiento: 7 %).

LC-MS: [M+H]⁺ = 465. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 – 7,46 (m, 6H), 7,21 – 6,85 (m, 2H), 6,55 – 6,49 (m, 1H), 6,38 – 6,31 (m, 1H), 4,73 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,27 – 2,13 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,74 – 1,56 (m, 2H).

Ejemplos E13 a E18

De acuerdo con los métodos de preparación mencionados anteriormente, se prepararon los siguientes Compuestos:

E13	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,7	E14	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 – 8,81 (m, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,03 (dd, J =
-----	---	-----	--

	Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,32 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,78 (p, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 1H), 2,19 (ddd, $J = 14,7, 9,5, 4,8$ Hz, 2H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,63 (dt, $J = 13,3, 7,8$ Hz, 1H).		5,0, 1,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,83 (m, 3H), 7,69 (dd, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,26 – 6,85 (m, 3H), 4,69 (h, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,39 (h, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 2H), 2,05 (dq, $J = 16,4, 6,4$ Hz, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,62 (dq, $J = 15,3, 7,8$ Hz, 1H).
E15	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (s, 2H), 7,86 (d, $J = 17,4$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (ddd, $J = 8,7, 6,7, 2,1$ Hz, 2H), 7,41 – 6,84 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,34 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 2,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,70 – 1,53 (m, 2H).	E16	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,31 – 6,83 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,33 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,65 (p, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,37 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,17 (dh, $J = 12,5, 6,3$ Hz, 2H), 2,00 (qt, $J = 13,4, 6,9$ Hz, 2H), 1,68 (dt, $J = 13,8, 7,2$ Hz, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H).
E17	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 2H), 8,11 (dd, $J = 5,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (ddd, $J = 8,8, 7,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,25 – 6,82 (m, 3H), 6,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,91 (d,	E18	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,61 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,28 (td, $J = 6,7, 1,3$ Hz, 1H), 6,17 (d,

$J = 2,7 \text{ Hz, 2H), 4,73 (t, } J = 2,6 \text{ Hz, 2H), 4,46 (q, } J = 6,8 \text{ Hz, 1H), 4,33 (q, } J = 6,9 \text{ Hz, 1H), 2,14 (ddt, } J = 16,1, 7,0, 4,7 \text{ Hz, 2H), 1,93 (td, } J = 6,9, 1,5 \text{ Hz, 2H), 1,54 (ddd, } J = 9,6, 6,9, 4,9 \text{ Hz, 2H).$	$J = 7,3 \text{ Hz, 1H), 4,59 (t, } J = 9,0 \text{ Hz, 2H), 4,48 (q, } J = 7,0 \text{ Hz, 1H), 4,30 (q, } J = 6,8 \text{ Hz, 1H), 3,01 (t, } J = 8,9 \text{ Hz, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,91 (p, } J = 6,5 \text{ Hz, 2H), 1,63 - 1,47 (m, 2H).$
--	--

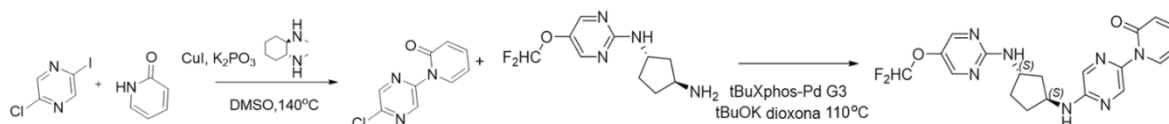
Ejemplo F1

Síntesis

de

1-(5-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

5



EtapA A: Síntesis de 1-(5-cloropirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

A temperatura ambiente, se disolvió 2-cloro-5-yodopirazina (500 mg, 2,09 mmol) en DMSO (5 mL). Se agregaron piridin-2(1H)-ona (218 mg, 2,3 mmol), (1R,2R)-N¹,N²-dimetilciclohexano-1,2-diamina (59 mg, 0,42 mmol), yoduro de cobre(I) (159 mg, 0,84 mmol) y fosfato de potasio (1,33 g, 6,27 mmol). El sistema de reacción se calentó lentamente a 140 °C y se hizo reaccionar durante la noche bajo protección de nitrógeno.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA/Hex = 30 %) para obtener 179 mg de 1-(5-cloropirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido floculante amarillo.

LC-MS: [M+H]⁺ = 208. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 7,1, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,3, 6,5, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 6,46 (td, J = 6,8, 1,3 Hz, 1H).

Etapa B: Síntesis de 1-(5-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

A temperatura ambiente, se disolvió 1-(5-cloropirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (179 mg, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL). Se agregaron

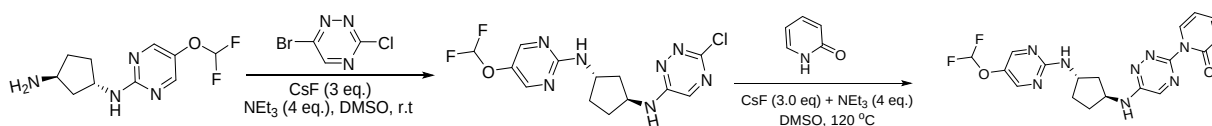
(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (222 mg, 0,79 mmol), tBuXPhos Pd-G3 (125 mg, 0,16 mmol) y terc-butóxido de potasio (176,9 mg, 1,58 mmol). El sistema de reacción se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche bajo protección de nitrógeno.

Después de la finalización de la reacción, se agregó polvo de gel de sílice para filtración. La mezcla se lavó varias veces con EA. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa para obtener 104 mg de 1-(5-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona como un sólido blanco.

LC-MS: [M+H]⁺ = 416.¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 3H), 7,04 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,35 – 4,30 (m, 2H), 2,14 (td, J = 13,8, 7,0 Hz, 2H), 1,93 (tq, J = 14,1, 7,1 Hz, 2H), 1,55 (tq, J = 13,5, 7,8, 6,2 Hz, 2H).

Ejemplo F2

Síntesis de 1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-1,2,4-triazin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

de

(1S,3S)-N¹-(3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,488 g, 2 mmol, 1,0 eq), 6-bromo-3-cloro-1,2,4-triazina (0,464 g, 2,4 mmol, 1,2 eq), fluoruro de cesio (0,912 g, 6 mmol, 3,0 eq) y trietilamina (0,816 g, 8 mmol, 4,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (8 mL). La reacción se hizo reaccionar durante la noche.

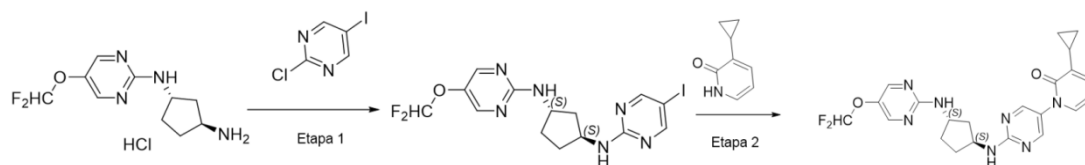
Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (75 mL) para diluir la mezcla de reacción. Las impurezas sólidas se separaron por filtración. Se agregó solución salina saturada (50 mL) para extracción. La fase acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo vacío hasta

A temperatura ambiente bajo protección de nitrógeno, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(3-cloro-1,2,4-triazin-6-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,40 g, 1,12 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,162 g, 1,68 mmol, 1,5 eq), fluoruro de cesio (0,51 g, 3,36 mmol, 3,0 eq) y trietilamina (0,457 g, 4,48 mmol, 4,0 eq) en sulfóxido de dimetilo (5 mL). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (75 mL) para diluir la
mezcla de reacción. Las impurezas sólidas se separaron por filtración. Se agregó solución salina
saturada (50 mL) para extracción. La fase acuosa separada se extrajo de nuevo con acetato de
etilo (50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron bajo vacío hasta
secado. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
(eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,139 g de
1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)-1,2,4-triazin-3-il)p
iridin-2(1H)-ona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 3H), 7,86 – 7,79 (m, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,9, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,52 (dt, J = 9,3, 1,1 Hz, 1H), 6,41 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,29 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 1,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,66 – 1,53 (m, 2H).

Síntesis de
lopropil-1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimi
-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

5 A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,4 g, 1,1 mmol), 2-cloro-5-yodopirimidina (0,405 g, 1,68 mmol) y carbonato de potasio (0,775 g, 5,61 mmol) en DMF (10 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

10 Se agregó agua (50 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (50 mL * 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para obtener (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido amarillo (0,497 g, 100 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]⁺ = 449.

Etapa 2: Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona

20 A 20 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,3 g, 0,668 mmol), 3-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (181,3 mg, 1,33 mmol) y fosfato de potasio (282,6 mg, 1,33 mmol) en DMSO (20 mL). Se agregaron yoduro cuproso (39,9 mg, 0,20 mmol) y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,8 mg, 0,133 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 130 °C y se agitó durante la noche.

25 Se agregó agua (50 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (30 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (30 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para obtener

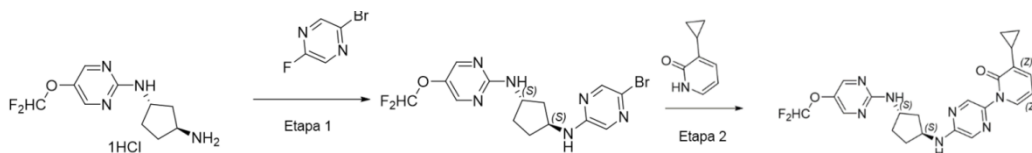
3-ciclopropil-1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,32 (s, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,23 – 6,85 (m, 2H), 6,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 (dq, J = 24,4, 6,6 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 0,86 (dt, J = 8,4, 3,0 Hz, 2H), 0,65 (dt, J = 5,4, 2,9 Hz, 2H).

Ejemplo F4

Síntesis

3-ciclopropil-1-(5-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina. A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,4 g, 1,1 mmol), 2-bromo-5-fluoropirazina (0,238 g, 1,35 mmol) y TEA (1,123 g, 11,1 mmol) en DMSO (10 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas.

Se agregó agua (50 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (50 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para obtener (1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido amarillo (0,44 g, 100 % de rendimiento). LC-MS: [M+H]⁺ = 401.

Etapa 2: Síntesis de 3-ciclopropil-1-(5-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

A 20 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-bromopirazin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,5 g, 1,24 mmol), 3-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (339 mg, 2,49 mmol) y fosfato de potasio

(530 mg, 2,49 mmol) en DMSO (20 mL). Se agregaron yoduro cuproso (70,84 mg, 0,372 mmol) y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (35,41 mg, 0,249 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 130 °C y se agitó durante 10 horas.

La mezcla se filtró bajo vacío y se lavó con EA (50 mL). Se agregó agua (50 mL) al filtrado. Luego la mezcla se extrajo con EA (30 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para obtener

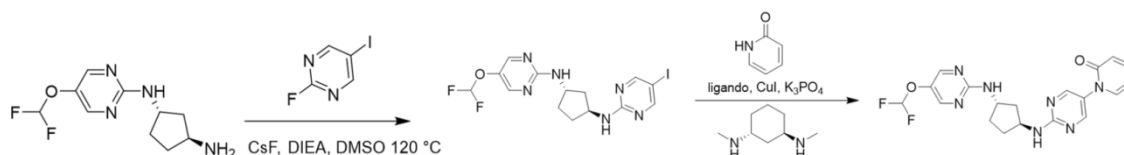
3-ciclopropil-1-(5-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 3H), 7,24 – 6,85 (m, 2H), 6,23 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,33 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,54 (tt, J = 13,1, 6,9 Hz, 2H), 0,90 – 0,82 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H).

Ejemplo F5

Síntesis

de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se mezclaron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,5 g, 2,05 mmol, 1,0 eq), 2-fluoro-5-yodopirimidina (0,5 g, 2,05 mmol, 1,0 eq), fluoruro de cesio (0,8 g, 5,12 mmol, 2,5 eq) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,6 g, 5,12 mmol, 2,5 eq) en sulfóxido de dimetilo (10 mL). Luego la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 6 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se

filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, 330 g gel de sílice, eluyente: agua/acetonitrilo = 5/13, caudal: 80 mL/min) para obtener 0,66 g de

(1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (rendimiento: 72 %) como un sólido gris. LC-MS: [M+H]⁺ = 449.

Etapa B: Síntesis de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona

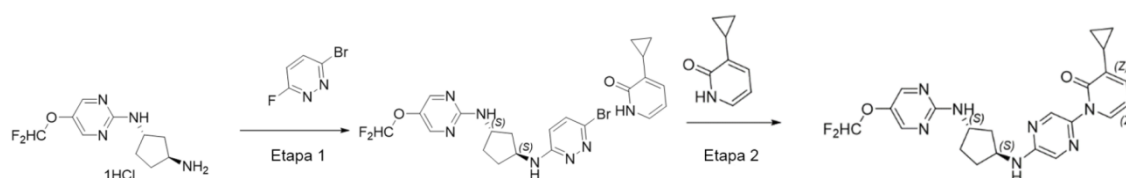
A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)-N³-(5-yodopirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,5 g, 1,12 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,212 g, 2,23 mmol, 2,0 eq), (1R,3R)-N¹,N³-dimetilciclohexano-1,3-diamina (16 mg, 112 µmol, 0,1 eq), fosfato de potasio (0,47 g, 2,23 mmol, 2,0 eq) y yoduro de cobre(I) (42 mg, 223 µmol, 0,2 eq) a sulfóxido de dimetilo (6 mL). Después del intercambio de nitrógeno durante tres veces, la solución se hizo reaccionar a 130 °C durante 16 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua fría (60 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, 330 g gel de sílice, eluyente: agua/acetonitrilo = 5/13, caudal: 80 mL/min) para obtener 70 mg de 1-(2-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)piridin-2(1H)-ona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,32 (s, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,67 (dd, J = 6,9, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,7, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,55 – 6,44 (m, 1H), 6,32 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,34 (ddt, J = 30,5, 13,4, 6,7 Hz, 2H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,55 (ddp, J = 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 2H).

Ejemplo F6

Síntesis de 3-ciclopropil-1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: Síntesis de
(1S,3S)-N¹-(6-bromopiridazin-3-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

5 A 25 °C, se disolvieron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,4 g, 1,1 mmol), 3-bromo-6-fluoropiridazina (0,238 g, 1,35 mmol) y TEA (1,123 g, 11,1 mmol) en DMSO (10 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 3 horas.

10 Se agregó agua (50 mL). Luego la mezcla se extrajo con EA (50 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para obtener (1S,3S)-N¹-(6-bromopiridazin-3-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,44 g, 90,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS: [M+H]⁺ = 401.

Etapa 2: Síntesis de
3-ciclopropil-1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona

20 A 20 °C, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(6-bromopiridazin-3-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,3 g, 0,75 mmol), 3-ciclopropilpiridin-2(1H)-ona (181,3 mg, 1,5 mmol) y fosfato de potasio (282,6 mg, 1,5 mmol) en DMSO (20 mL). Se agregaron yoduro cuproso (39,9 mg, 0,225 mmol) y (1R,2R)-(-)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (18,88 mg, 0,15 mmol). La atmósfera se purgó con nitrógeno tres veces. Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 130 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

25 La mezcla se filtró bajo vacío y se lavó con EA (50 mL). Se agregó agua (50 mL) al filtrado. Luego la mezcla se extrajo con EA (30 mL * 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (50 mL) y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH = 20:1) para

obtener

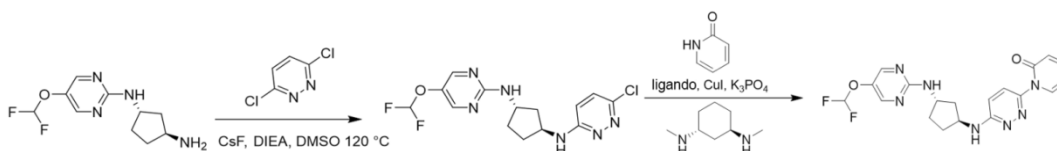
3-ciclopropil-1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,25 (s, 2H), 7,65 – 7,48 (m, 3H), 7,28 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,25 – 6,84 (m, 3H), 6,26 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 4,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,16 (ddt, J = 27,6, 15,8, 7,5 Hz, 2H), 2,07 – 1,85 (m, 3H), 1,57 (dq, J = 10,0, 6,3, 5,3 Hz, 2H), 0,93 – 0,82 (m, 2H), 0,71 – 0,63 (m, 2H).

Ejemplo F7

Síntesis

1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

(1S,3S)-N¹-(6-cloropiridazin-3-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamin

a

A temperatura ambiente, se mezclaron clorhidrato de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,5 g, 2,05 mmol, 1,0 eq), 2,6-dicloropiridazina (0,335 g, 2,25 mmol, 1,0 eq), fluoruro de cesio (0,8 g, 5,12 mmol, 2,5 eq) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,6 g, 5,12 mmol, 2,5 eq) en sulfóxido de dimetilo (10 mL). Luego la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante 6 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó directamente mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, 330 g gel de sílice, eluyente: agua/acetonitrilo = 5/13, caudal: 80 mL/min) para obtener 0,55 g

(1S,3S)-N¹-(6-cloropiridazin-3-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamin a como un sólido gris (rendimiento: 75 %). LC-MS: [M+H]⁺ = 449.

Etapa

B:

Síntesis

1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona

A temperatura ambiente, se agregaron (1S,3S)-N¹-(6-cloropiridazin-3-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (0,4 g, 1,12 mmol, 1,0 eq), piridin-2(1H)-ona (0,32 g, 3,36 mmol, 3,0 eq), (1R,3R)-N1,N3-dimetilciclohexano-1,3-diamina (16 mg, 112 µmol, 0,1 eq), fosfato de potasio (0,714 g, 3,36 mmol, 3,0 eq) y yoduro de cobre(I) (107 mg, 561 µmol, 0,5 eq) a sulfóxido de dimetilo (6 mL). Después del intercambio de nitrógeno durante tres veces, la solución se hizo reaccionar a 130 °C durante 16 horas.

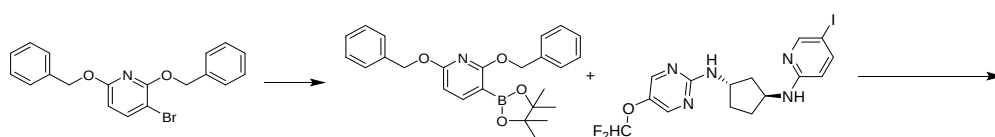
Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua fría (60 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18, 330 g gel de sílice, eluyente: agua/acetonitrilo = 5/13, caudal: 80 mL/min) para obtener 10 mg de 1-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona.

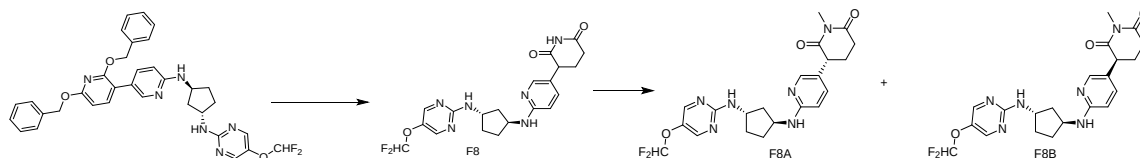
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,24 (s, 2H), 7,80 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 13,1, 10,2, 7,9 Hz, 3H), 7,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 1H), 6,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,37 (dq, J = 35,5, 6,8 Hz, 2H), 2,17 (ddt, J = 25,2, 12,5, 7,4 Hz, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 2H), 1,64 – 1,51 (m, 2H).

Ejemplo F8

Síntesis de 3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (Compuesto F8),

y (R)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona (Compuesto F8A) y (S)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona (Compuesto F8B)





Etapa A: Síntesis de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

A temperatura ambiente, se disolvió 2,6-bis(benciloxi)-3-bromopiridina (1,50 g, 4,05 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se agregaron Bis(pinacolato)diboro (1,54 g, 6,08 mmol), acetato de cesio (2,33 g, 12,2 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (300 mg, 0,41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno.

Después de la finalización de la reacción, se agregó gel de sílice a la mezcla de reacción y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano:acetato de etilo 100:0 a 70:30) para obtener 880 mg de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina como un sólido amarillo (rendimiento: 52 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 418$.

Etapa B: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(2,6-bis(benciloxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se agregaron 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (880 mg, 2,11 mmol), (1S,3S)-N¹-(5-yodopiridin-2-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (800 mg, 1,79 mmol), carbonato de potasio (740 mg, 5,37 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (140 mg, 0,18 mmol) a una mezcla de 1,4-dioxano (20 mL) y agua (10 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno.

Después de la finalización de la reacción, se agregó gel de sílice a la mezcla de reacción y se secó y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (n-hexano:acetato de etilo 100:0 a 0:100) para obtener 900 mg de (1S,3S)-N¹-(2,6-bis(benciloxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina como un sólido amarillo (rendimiento: 90 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 611$.

Etapa C: Síntesis de

3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

A temperatura ambiente, se agregó (1S,3S)-N¹-(2,6-bis(benciloxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (900 mg, 1,47 mmol) a metanol (20 mL). Se agregó paladio sobre carbono húmedo (500 mg, 0,70 mmol) a temperatura ambiente. la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas bajo protección de hidrógeno.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró directamente. La torta de filtro se lavó con metanol. El filtrado se secó y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo:agua 5:95 a 60:40) para obtener 325 mg de 3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piperidina-2,6-diona como un sólido blanco (rendimiento: 51 %). LC-MS: [M-H]⁺ = 431.

RMN: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,27 (ddt, J = 22,4, 12,8, 6,6 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 12,0, 4,9 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 17,3, 12,1, 5,3 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,12 (dddd, J = 19,1, 13,8, 10,0, 3,8 Hz, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,50 (ddt, J = 18,8, 13,2, 8,6 Hz, 2H).

Etapa D: Síntesis de (R)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona,

y (S)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona

A temperatura ambiente, se agregó 3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 0,462 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 mL). Luego se agregaron yodometano (132 mg, 0,942 mmol) y carbonato de potasio (192 mg, 1,39 mmol). La reacción se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se lavó con N,N-dimetilformamida. El filtrado se secó y se concentró para obtener el producto

crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo:agua 5:95 a 65:35) para obtener una mezcla. La mezcla se separó mediante Prep-HPLC utilizando una columna CHIRALCEL OJ-H; 10 mm * 250 mm * 5 µm, fase móvil: n-hexano/etanol = 10:90, caudal: 3,5 mL/min, temperatura de columna: 35 °C. Se obtuvieron dos

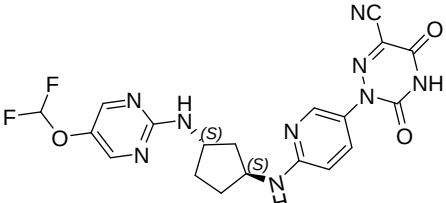
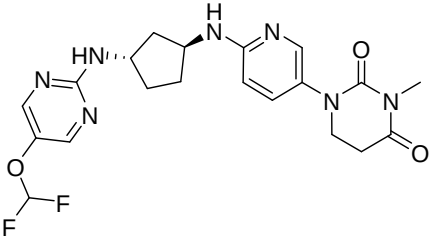
5 compuestos con tiempos de retención de 18,8 minutos y 29,8 minutos: (R)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona y

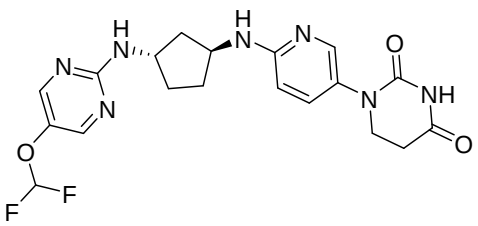
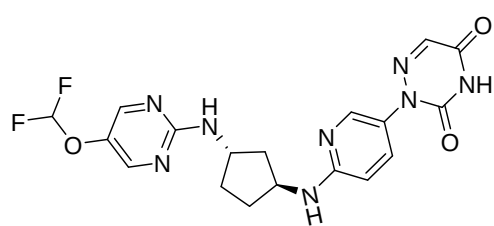
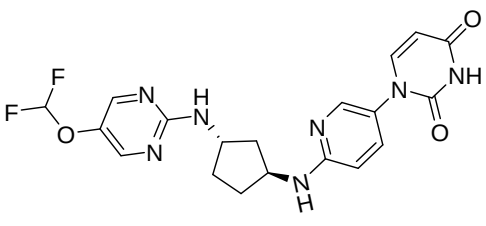
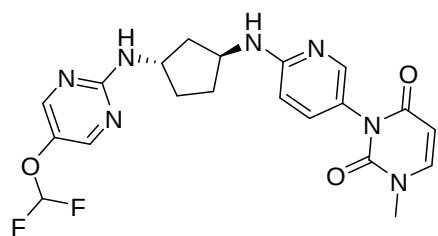
(S)-3-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-1-metilpiperidina-2,6-diona.

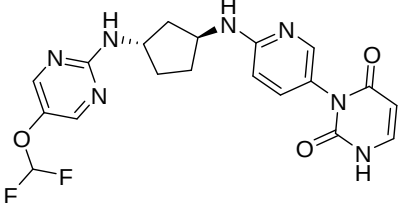
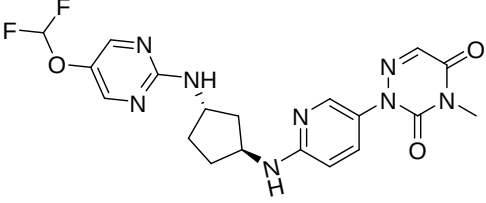
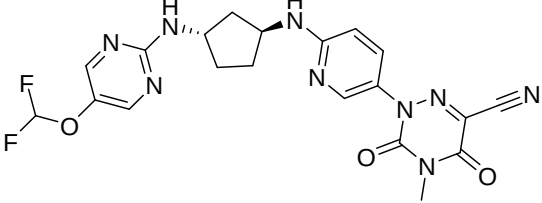
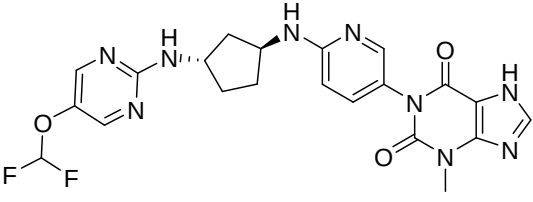
10 Compuesto con tiempo de retención de 18,8 minutos: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 2H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,47 (dd, J = 37,9, 7,8 Hz, 2H), 4,34 – 4,20 (m, 2H), 3,75 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,77 (ddd, J = 17,2, 12,0, 5,3 Hz, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 1H), 2,21 – 2,06 (m, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,50 (ddt, J = 18,9, 12,9, 8,6 Hz, 2H).

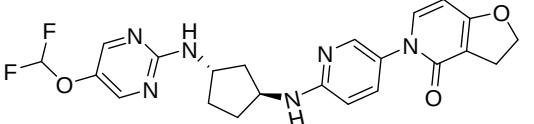
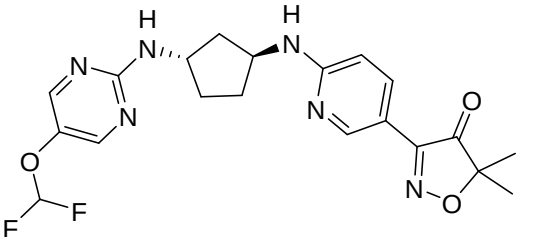
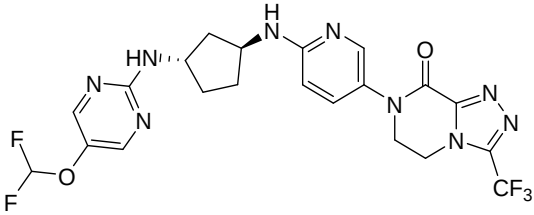
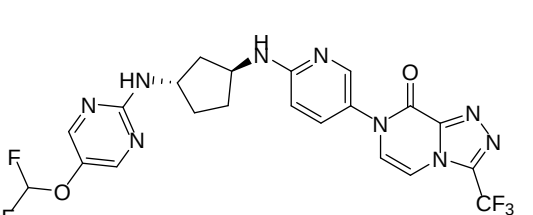
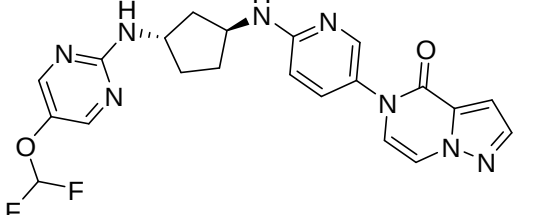
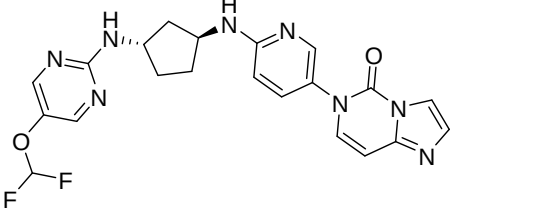
15 Ejemplos F9 a F37

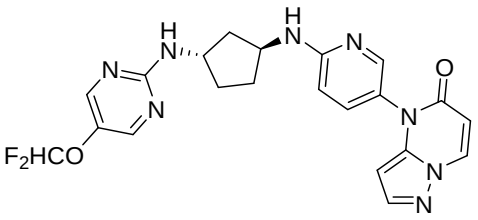
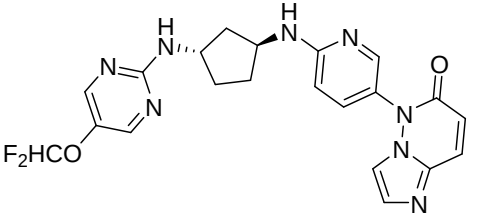
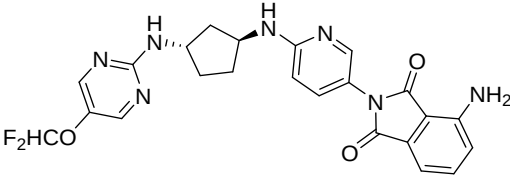
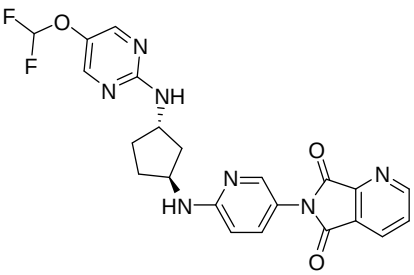
De acuerdo con los métodos de preparación del Compuesto mencionado anteriormente, se prepararon los Compuestos F9-F37:

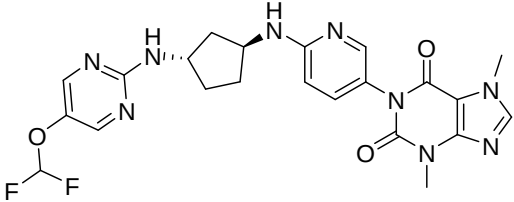
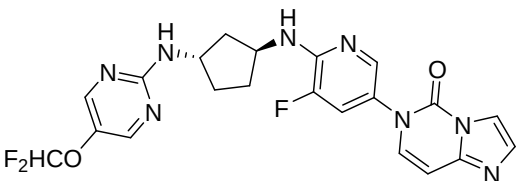
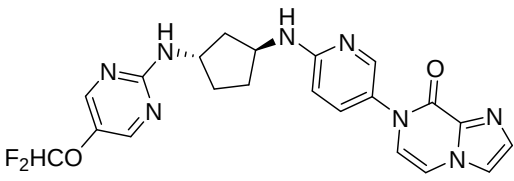
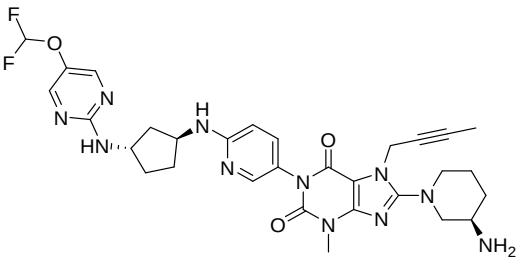
No.	Estructura del Compuesto	No.	Estructura del Compuesto
F9	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 – 8,22 (s, 2H), 8,00 – 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 – 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,17 (m, 1H), 7,06 – 6,82 (m, 2H), 6,52 – 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,24 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (dt, J = 16,7, 6,9 Hz, 2H).	F10	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, 2H), 7,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,25 (dq, J = 14,0, 6,8 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,77 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,96 – 1,72 (m, 2H), 1,47 (dddd, J = 18,5, 12,4, 5,8, 2,6

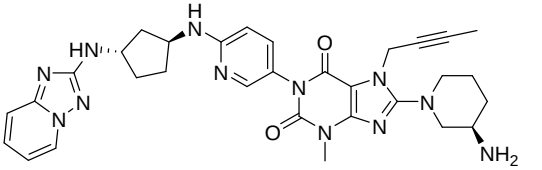
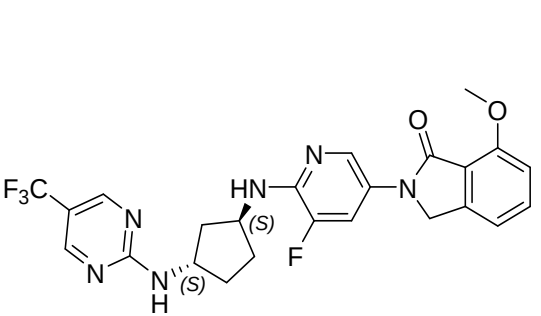
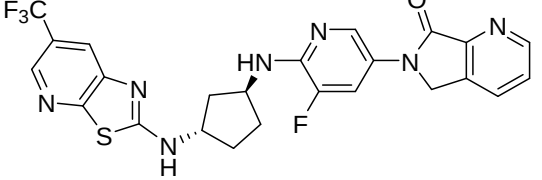
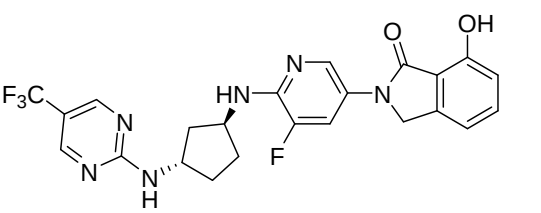
			Hz, 2H).
F11	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,90 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 74,0$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,28 (dq, $J = 19,2, 6,7$ Hz, 2H), 3,66 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,21 – 2,02 (m, 2H), 1,86 (tdd, $J = 13,2, 10,2, 6,2$ Hz, 2H), 1,49 (ddt, $J = 18,8, 13,1, 7,0$ Hz, 2H).	F12	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 – 12,31 (s, 1H), 8,25 – 8,21 (s, 2H), 7,85 – 7,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,59 – 7,56 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,22 – 7,02 (d, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 1H), 6,53 – 6,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 2H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,61 – 1,43 (m, 2H).
F13	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 – 11,37 (s, 1H), 8,26 – 8,23 (s, 2H), 7,97 – 7,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,67 – 7,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,43 – 7,38 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 1H), 6,56 – 6,47 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,66 – 5,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,95 – 1,83 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,62 – 1,42 (m, 2H).	F14	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 2H), 7,82 – 7,68 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 – 6,85 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,32 (dt, $J = 11,0, 6,7$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,14 (ddt, $J = 15,4, 8,2, 5,3$ Hz, 2H), 1,91 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,53 (ddd, $J = 18,7, 13,4, 7,0$ Hz, 2H).

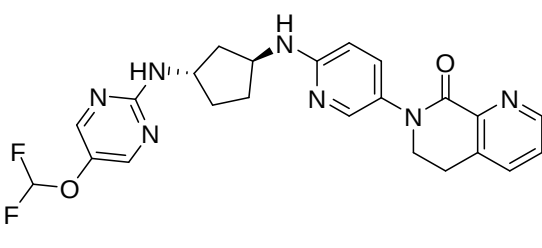
F15	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 2H), 7,75 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28 – 6,85 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,31 (dq, $J = 12,5, 6,5$ Hz, 2H), 2,14 (dd, $J = 13,1, 8,6$ Hz, 2H), 1,90 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,61 – 1,45 (m, 2H).	F16	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 – 8,21 (s, 2H), 7,84 – 7,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,65 – 7,61 (s, 1H), 7,50 – 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (dd, $J = 10,9, 8,3$ Hz, 1H), 7,05 – 6,83 (m, 1H), 6,54 – 6,49 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,37 – 4,23 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,53 – 3,52 (s, 3H), 2,19 – 2,06 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,94 – 1,82 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,59 – 1,42 (t, $J = 17,0$ Hz, 2H).
F17	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 – 8,24 (s, 2H), 8,05 – 8,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,26 – 6,83 (t, $J = 74,0$ Hz, -1H), 6,60 – 6,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,37 – 4,28 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,24 – 3,23 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (ddd, $J = 18,3, 10,2, 5,1$ Hz, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,61 – 1,43 (td, $J = 19,0, 18,5, 6,9$ Hz, 2H).	F18	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 7,93 – 7,83 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,25 – 6,83 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H).

F19	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 17,5, 7,3 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,22 – 6,85 (m, 2H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 4,30 (ddt, J = 9,8, 6,6, 3,4 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 2,16 – 2,07 (m, 2H), 1,87 (tdd, J = 13,2, 10,4, 6,3 Hz, 2H), 1,58 – 1,44 (m, 2H).	F20	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,45 (m, 1H), 8,27 - 8,22 (m, 2H), 8,08 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 6,79 (m, 2H), 4,32 (br d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,31 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 6H)
F21	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 - 8,15 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,26 - 6,85 (m, 1H), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,30 (td, J = 7,1, 14,6 Hz, 2H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,61 - 1,38 (m, 2H)	F22	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 8,22 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,24 - 6,85 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 2H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H)
F23	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s,	F24	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s,

	2H), 8,02 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,25 – 6,81 (m, 4H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,32 (h, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,13 (dddd, $J = 19,6, 12,5, 7,4, 3,9$ Hz, 2H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 1,63 – 1,43 (m, 2H).		2H), 8,06 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,25 – 6,81 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,33 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 1,90 (tdd, $J = 13,2, 10,4, 6,3$ Hz, 2H), 1,62 – 1,44 (m, 2H).
F25	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz, 1H), 7,28 – 6,82 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,32 (h, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,27 – 2,03 (m, 2H), 1,90 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,53 (ddd, $J = 15,2, 12,5, 7,1$ Hz, 2H).	F26	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,24 – 6,83 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,34 (dt, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 2H).
F27	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 7,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,23 – 6,82 (m, 4H), 6,57 – 6,45 (m, 3H), 4,32 (q, $J = 6,3, 5,8$ Hz, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 2H), 1,52 (td, $J =$	F28	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (dd, $J = 1,3, 4,9$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J = 1,3, 7,7$ Hz, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 5,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,40 (dd, J

	12,7, 11,1, 6,8 Hz, 2H).		= 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,25 - 6,82 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,44 - 4,20 (m, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,61 - 1,45 (m, 2H)
F29	 RMN ^1H: δ 8,23 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,26 - 6,83 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,31 (td, $J = 7,2, 14,4$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,21 - 2,03 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 2H)	F30	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 11,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 7,24 - 6,81 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,52 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,33 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 2H).
F31	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 3H), 7,24 - 6,83 (m, 3H), 6,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,31 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,14 (tt, $J = 11,1, 6,6$ Hz, 2H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,51 (ddt, $J = 22,3, 16,0, 8,1$ Hz, 2H).	F32	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,23 - 6,82 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,86 (br s, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,96 - 1,72 (m, 8H), 1,68 - 1,43 (m, 4H), 1,28 - 1,16 (m, 1H).

F33	 RMN ^1H, (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 2,6, 8,8$ Hz, 1H), 6,85 (dt, $J = 1,6, 6,7$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,87 (br s, 2H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 7H), 1,68 - 1,44 (m, 4H), 1,29 - 1,15 (m, 1H).	F34	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, $J = 16,6$ Hz, 2H), 8,20 - 8,16 (m, 2H), 7,96 (dd, $J = 13,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,46 (dq, $J = 17,8, 6,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,14 (td, $J = 10,5, 4,5$ Hz, 2H), 1,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 2H).
F35	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 2,0, 0,9$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 13,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,52 - 4,33 (m, 2H), 2,14 (ddd, $J = 17,2, 12,2, 6,8$ Hz, 2H), 1,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,56 (dt, $J = 12,3, 6,2$ Hz, 2H).	F36	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, $J = 16,3$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,90 (dd, $J = 13,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,38 (dt, $J = 17,9, 6,8$ Hz, 2H), 2,08 (tt, $J = 6,2, 3,1$ Hz, 2H), 1,89 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,53 (dd, $J = 11,8, 6,7$ Hz, 2H).

F37		RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm) = 8,61 (br d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,99 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (t, <i>J</i> = 74,0 Hz, 1H), 6,69 (br d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,15 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,61 - 1,41 (m, 2H)
-----	---	---

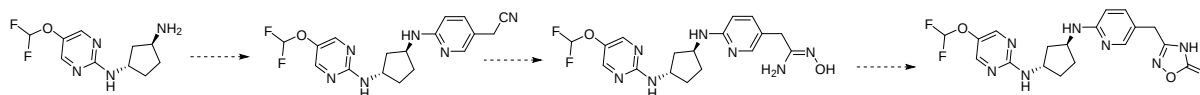
Ejemplo G1

Síntesis

de

3-((6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

5



Etapa

1:

Síntesis

de

2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)acetoni-
rilo (2)

Se

agregaron

secuencialmente

10 (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopentano-1,3-diamina (2 g, 8,19 mmol),
2-(6-bromopiridin-3-il)acetoni-
rilo (2,42 g, 12,29 mmol), terc-butóxido de potasio (1,84 g,
16,38 mmol)

metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-
il)paladio(II) (1,30 g, 1,64 mmol) a 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla se desgasificó tres veces y
15 luego se hizo reaccionar a 110 °C bajo protección de nitrógeno. El monitoreo por MS mostró la
formación del producto. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El residuo se purificó
mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se concentró para obtener
2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)acetoni-
rilo como una sustancia viscosa amarillo claro (0,2 g, rendimiento: 7,79 %). LC-MS: [M+H]⁺ =

20 361,0

Etapa

2:

Síntesis

de

(Z)-2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-N'-
-hidroxiacetimidamida (3)

Se agregaron secuencialmente 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)acetoni-
trilo (0,1 g, 0,28 mmol, Pureza 100 %), clorhidrato de hidroxilamina (0,049 g, 0,70 mmol) y
trietilamina (0,12 g, 0,84 mmol) a metanol seco (5 mL). La reacción se hizo reaccionar a
5 temperatura ambiente. El monitoreo por MS mostró la formación del producto. La mezcla de
reacción se concentró para obtener (Z)-2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-N'-
-hidroxiacetimidamida como una sustancia viscosa marrón (30 mg, rendimiento: 27,48 %).
LC-MS: $[M+H]^+ = 394,2$

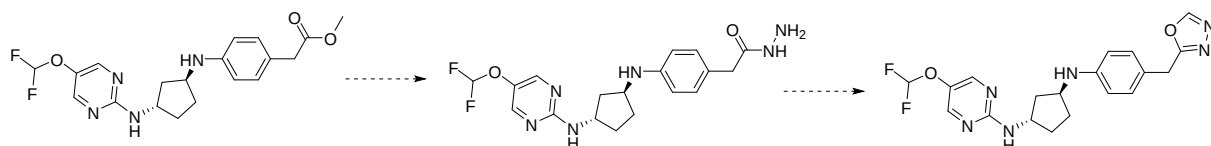
Etapa 3: Síntesis de 3-((6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)metil)-
1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

Se agregaron secuencialmente (Z)-2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)-N'-
-hidroxiacetimidamida (0,1 g, 0,25 mmol), CDI (0,061 g, 0,38 mmol) y DBU (0,042 g,
15 0,28 mmol) a 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla se hizo reaccionar a 110 °C. El monitoreo por MS
mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó
mediante cromatografía en columna Flash y se concentró. El residuo además se purificó
mediante cromatografía en columna de fase inversa, se concentró, y se liofilizó para obtener
20 3-((6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)piridin-3-il)metil)-
1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona como un sólido blanco (20 mg, rendimiento: 18,76 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2
Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,5 Hz,
1H), 4,30 – 4,22 (m, 2H), 2,12 – 2,07 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,51 – 1,43 (m, 2H), 1,24 (d,
25 J = 3,5 Hz, 2H).

Ejemplo G2

Síntesis de (1S,3S)-N¹-(4-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopenta-
no-1,3-diamina



Etapa 1: Síntesis de
2-(4-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)fenil)acetohidrazid
a (2)

A temperatura ambiente, se agregaron secuencialmente
5 2-(4-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)fenil)acetato de
metilo (0,3 g, 0,76 mmol) e hidrato de hidrazina (0,046 g, 0,91 mmol) a metanol (5 mL). La
mezcla se hizo reaccionar a 65 °C. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de
reacción se concentró. Se agregó agua (10 mL) al residuo. La mezcla se extrajo con
diclorometano (10 mL × 3). La fase orgánica se concentró para obtener
10 2-(4-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)fenil)acetohidrazid
a como un sólido amarillo pálido (0,2 g, rendimiento: 66,67 %, Pureza: 100 %). LC-MS: [M+H]⁺
= 394,2

Etapa 2: Síntesis de
15 (1S,3S)-N¹-(4-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopenta
no-1,3-diamina (SAL-0139-0705-1)

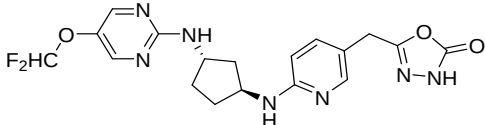
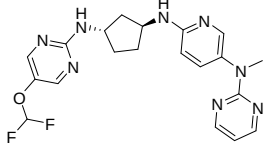
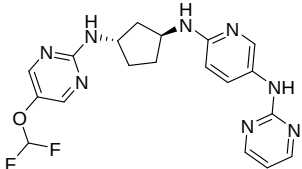
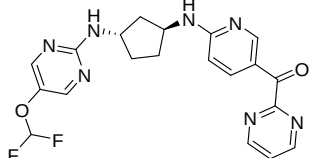
Se agregaron
2-(4-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclopentil)amino)fenil)acetohidrazid
a (0,1 g, 0,25 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,043 g, 0,25 mmol) a ortoformiato de trietilo
(2 mL). La mezcla se sometió a reflujo. El monitoreo por MS mostró la formación del producto.
20 La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa, se concentró, y se liofilizó para
obtener
(1S,3S)-N¹-(4-((1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)fenil)-N³-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclopenta
no-1,3-diamina como un sólido blanco (30 mg, rendimiento: 29,26 %).

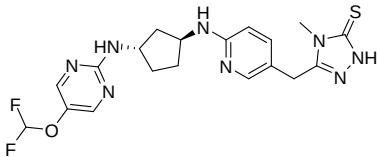
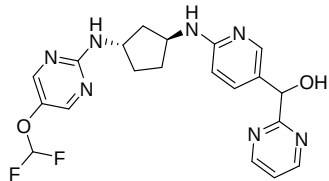
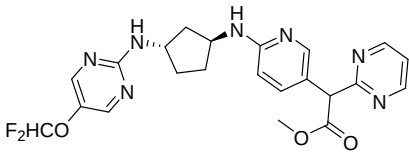
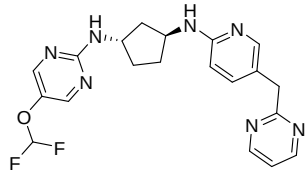
LC-MS: [M+H]⁺ = 404,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,24 (s, 2H),
25 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 74,0
Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 2H), 4,09 (s, 2H),
2,11 (dq, J = 11,8, 4,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,50 (ddd, J = 20,2, 9,6, 5,9 Hz, 2H).

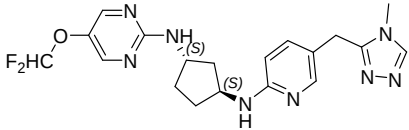
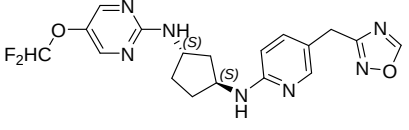
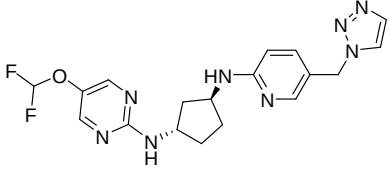
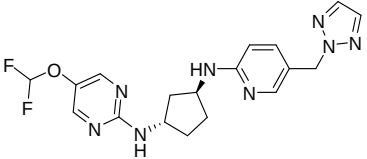
Ejemplos G3 a G15

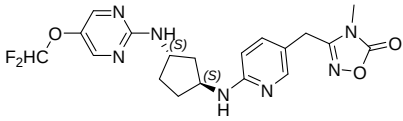
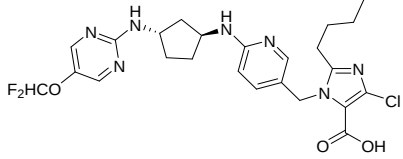
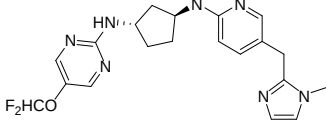
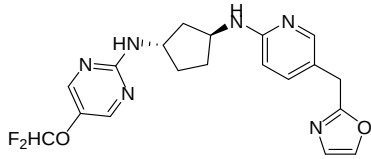
De acuerdo con los métodos de preparación del Compuesto mencionado anteriormente, se
30 prepararon los Compuestos 3 a 15:

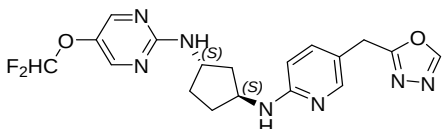
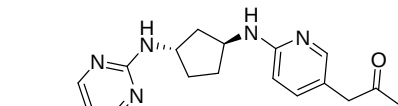
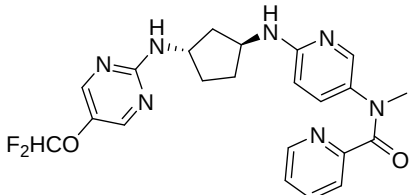
No.	Compuesto	No.	Compuesto
-----	-----------	-----	-----------

G3	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,58 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (dq, J = 14,2, 6,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,09 (dt, J = 13,8, 6,6 Hz, 2H), 1,83 (tt, J = 13,1, 6,6 Hz, 2H), 1,48 (td, J = 12,7, 6,2 Hz, 2H).	G6	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,42 – 4,19 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,12 (dq, J = 12,1, 7,0 Hz, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 2H), 1,60 – 1,42 (m, 2H).
G5	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 8,25 (s, 3H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,31 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,24 – 2,04 (m, 2H), 1,89 (tdd, J = 13,2, 10,4, 6,1 Hz, 2H), 1,53 (dtd, J = 21,6, 13,0, 11,3, 6,1 Hz, 2H).	G8	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,88 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,71 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 35,8 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,14 (dddd, J = 14,4, 9,7, 7,7, 4,1 Hz, 2H),

			2,02 – 1,83 (m, 2H), 1,68 – 1,45 (m, 2H).
G7	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13,54 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 6,84 (m, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,28 (dt, <i>J</i> = 17,2, 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,11 (ddd, <i>J</i> = 11,5, 7,8, 4,5 Hz, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H).	G10	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 8,23 (s, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 7,25 – 6,85 (m, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 5,74 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 4,26 (td, <i>J</i> = 13,9, 6,7 Hz, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,50 (dt, <i>J</i> = 19,5, 7,1 Hz, 2H).
G9	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,79 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,04 (t, <i>J</i> = 74,0 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,27 (dq, <i>J</i> = 18,1, 6,7 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,10 (dq, <i>J</i> = 10,4, 6,2, 4,7 Hz, 2H), 1,85 (h, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 1,59 – 1,40 (m, 2H).	G12	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,73 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 2H), 8,24 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,04 (t, <i>J</i> = 74,0 Hz, 1H), 6,42 (dd, <i>J</i> = 18,5, 7,7 Hz, 2H), 4,26 (dq, <i>J</i> = 20,3, 6,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,10 (tt, <i>J</i> = 10,6, 4,4 Hz, 2H), 1,84

			(tdd, $J = 16,9, 12,3, 8,2$ Hz, 2H), 1,58 – 1,39 (m, 2H).
G11	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, -1H), 8,24 (s, 2H), 7,86 (s, -1H), 7,46 (d, $J = 7,1$ Hz, -1H), 7,23 (s, -1H), 7,04 (s, -1H), 6,86 (s, -1H), 6,46 (d, $J = 22,5$ Hz, -2H), 4,29 (d, $J = 6,7$ Hz, -2H), 3,52 (s, 2H), 2,15 – 1,79 (m, -2H), 1,50 (d, $J = 18,3$ Hz, -2H), 1,26 (s, 3H), 1,11 – 0,99 (m, -2H).	G14	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (s, -1H), 4,26 (d, $J = 49,2$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,26 – 2,02 (m, 2H), 2,02 – 1,90 (m, 2H), 1,61 (q, $J = 5,8, 4,5$ Hz, 2H).
G13	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,04 (s, -1H), 6,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,31 – 4,25 (m, 2H), 2,10 (dt, $J = 7,5, 3,8$ Hz, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,50 (ddd, $J = 15,4, 11,3, 6,1$ Hz, 2H).	G16	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 74,0$ Hz, -1H), 6,70 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,28 (dt, $J = 11,6, 6,1$ Hz, 2H), 2,09 (tt, $J = 7,8, 3,2$ Hz, 2H), 1,84 (ddd, $J = 18,9, 13,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,49 (ddt, $J = 17,2, 12,1, 5,9$ Hz, 2H).

G15	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24 (s, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (s, -1H), 4,30 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,16 – 2,09 (m, 2H), 1,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,54 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H), 1,24 (s, 2H).	G18	 RMN ¹H: (METANOL-<i>d</i>₄, 400 MHz) δ 8,16 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, <i>J</i>=1,9, 8,9 Hz), 6,5-6,9 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,22 (quin, 1H, <i>J</i>=6,3 Hz), 2,7-2,8 (m, 2H), 2,25 (br dd, 2H, <i>J</i>=6,9, 12,6 Hz), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 4H), 1,3-1,4 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, <i>J</i>=7,4 Hz)
G17	 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,25 - 8,21 (m, 2H), 8,21 - 8,19 (m, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 7,25 - 6,82 (m, 4H), 6,74 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 6,49 - 6,32 (m, 2H), 4,36 - 4,18 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,60 - 1,38 (m, 2H)	G20	 RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 2H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,22 - 6,82 (m, 1H), 6,44 - 6,33 (m, 2H), 4,36 - 4,17 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 2H), 1,58 - 1,37 (m, 2H)

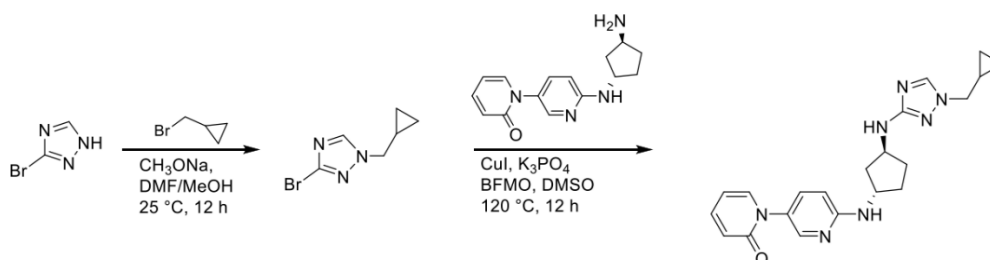
G19	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 2,11 (dq, J = 11,8, 4,6 Hz, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,50 (ddd, J = 20,2, 9,6, 5,9 Hz, 2H).	G6	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (s, 2H), 7,85 – 7,68 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 – 6,82 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 15,5, 7,7 Hz, 2H), 4,38 – 4,16 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,10 (s, 5H), 1,94 – 1,77 (m, 2H), 1,49 (d, J = 20,9 Hz, 2H).
G21		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,72 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 – 6,81 (m, 3H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,03 (tt, J = 13,3, 6,0 Hz, 2H), 1,77 (ddt, J = 26,4, 13,1, 6,8 Hz, 2H), 1,46 (q, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H).	

Ejemplo H1

Síntesis

de

6'-(((1S,3S)-3-((1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bi piridin]-2-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol

A temperatura ambiente, se disolvió 3-bromo-1H-1,2,4-triazol (1,00 g, 6,76 mmol, 1,00 eq) en metanol (10 mL). Se agregó metóxido de sodio (365 mg, 6,76 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min bajo protección de nitrógeno. La mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria bajo presión reducida. El líquido concentrado se disolvió en DMF (5 mL). Se agregó (Bromometil)ciclopropano (912 mg, 6,76 mmol, 645 µL, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas bajo protección de nitrógeno.

La LCMS mostró el MS del producto objetivo (RT = 0,410 min, m/z = 202,0 [M+H]⁺). La reacción se desactivo con solución saturada de cloruro de amonio (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA = 1:0 a 5:1) para obtener 3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol como un aceite incoloro (452 mg, 2,24 mmol, 33,10 % de rendimiento). MS (ESI) m/z = 202,0 [M+H]⁺

Etapa 2: Síntesis de 6'-(((1S,3S)-3-((1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

A temperatura ambiente, se agregaron 3-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol (200 mg, 990 µmol, 1,00 eq), clorhidrato de 6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (304 mg, 990 µmol, 1,00 eq), CuI (37,7 mg, 198 µmol, 0,20 eq), K₃PO₄ (630 mg, 2,97 mmol, 3,00 eq) y N,N'-bis(2-furfuril)oxalamida (98,3 mg, 396 µmol, 0,40 eq) a DMSO (2,00 mL). La mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 horas bajo protección de nitrógeno.

La LCMS mostró el MS del producto objetivo (RT = 0,858 min, m/z = 392,2 [M+H]⁺). La reacción resultó compleja. Se agregó solución saturada de cloruro de amonio (5 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (columna: Waters Xbridge 150*25 mm*5 µm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; gradiente: 8 % a 38 % de B por 10 min) para obtener

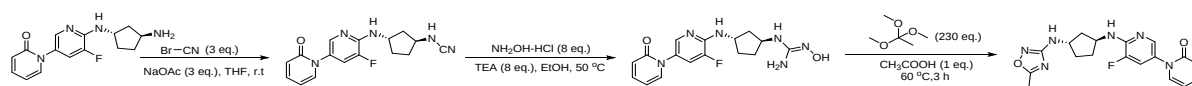
6'-(((1S,3S)-3-((1-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona como un sólido amarillo claro (20 mg, 51,1 μ mol, 5,16 % de rendimiento).

MS (ESI) m/z = 392,2 $[M+H]^+$

^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6 + TFA): δ 9,40 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,7, 6,8 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 1,9, 6,8, 9,1 Hz, 1H), 7,12 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,97 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,36 - 1,98 (m, 5H), 1,73 - 1,52 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 0,63 - 0,56 (m, 2H), 0,45 - 0,38 (m, 2H).

Ejemplo H2

Síntesis de 5'-fluoro-6'-(((1S,3S)-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona



Etapa

1:

Síntesis

de

(N-(((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)cianamida

A

temperatura

ambiente,

se

disolvió

6'-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)-5'-fluoro-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (0,864 g, 3,0 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL). Se agregaron acetato de potasio (0,882 g, 9,0 mmol, 3,0 eq) y bromuro de cianógeno (0,738 g, 9 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó acetato de etilo (50 mL) para diluir la mezcla de reacción. Las impurezas insolubles se separaron por filtración. La fase orgánica resultante se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para obtener (N-(((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)cianamida (1,25 g) como un aceite marrón, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: $[M+H]^+$ = 314.

Etapa

2:

Síntesis

de

(E)-1-(((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)-2-hidroxiguanidina

A

temperatura

ambiente,

se

disolvió

(N-(((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)cianamida (1,25 g, 4 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 mL). Se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (3,39 g, 32 mmol,

8,0 eq) y trietilamina (3,23 g, 32 mmol, 8,0 eq). Después de agitación igualmente, la mezcla se transfirió a un baño de aceite y se calentó a 50 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna C18 (330 g C18 gel de sílice, eluyente: acetonitrilo/agua) para obtener (E)-1-((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)-2-hidroxiguanidina como un sólido amarillo claro (373 mg, rendimiento total para dos etapas: 36 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 347$.

Etapa 3: Síntesis de 5'-fluoro-6'-(((1S,3S)-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

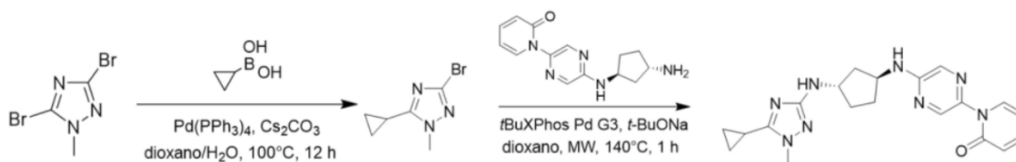
A temperatura ambiente, se agregó (E)-1-((1S,3S)-3-((5'-fluoro-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridin]-6'-il)amino)ciclopentil)-2-hidroxiguanidina (373 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq) a ortoacetato de trimetilo (3 mL). Se agregó ácido acético (130 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq). Después de agitación igualmente, la mezcla se transfirió a un baño de aceite y se calentó a 60 °C. La reacción se agitó durante 3 horas.

Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna C18 (120 g C18 gel de sílice, eluyente: acetonitrilo/agua) para obtener 5'-fluoro-6'-(((1S,3S)-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona (15 mg, rendimiento: 3,8 %) como un sólido blanco. LC-MS: $[M+H]^+ = 371$.

Datos de RMN: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 2H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,46 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,28 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,49 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,90 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (tt, $J = 11,5, 5,9$ Hz, 2H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,55 (tt, $J = 16,0, 7,0$ Hz, 2H).

Ejemplo H3

Síntesis de 1-(5-(((1S,3S)-3-((5-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona



Etapa 1: Síntesis de 3-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol

Se disolvieron 3,5-Dibromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (2,00 g, 8,30 mmol, 1,0 eq), ácido ciclopropilborónico (713 mg, 8,30 mmol, 1,0 eq) y carbonato de cesio (8,12 g, 24,9 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (5 mL). Luego se agregó Pd(PPh₃)₄ (959 mg, 830 μmol, 0,1 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. La LCMS mostró el valor de MS del producto (RT = 0,374 min). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 mL) para diluir la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (100 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (0,1 % de condición FA) para obtener 3-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol (700 mg, 3,46 mmol, 41,7 % de rendimiento). LCMS: (ESI) m/z = 202,0 [M+1]⁺.

Etapa 2: Síntesis de 1-(5-(((1S,3S)-3-((5-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona

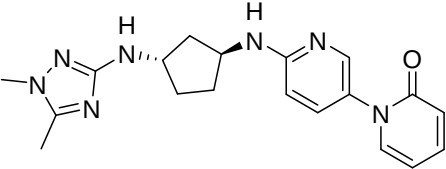
Se disolvieron 3-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol (100 mg, 495 μmol, 1,0 eq), 1-(5-(((1S,3S)-3-aminociclopentil)amino)pirazin-2-il)piridin-2(1H)-ona (134 mg, 495 μmol, 1,0 eq), terc-butóxido de sodio (119 mg, 1,24 mmol, 2,5 eq) y tBuXPhos Pd G3 (39,3 mg, 49,5 μmol, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (5 mL). Luego la mezcla se agitó a 140 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora. La LCMS mostró el valor de MS del producto (RT = 0,381 min). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo primero se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa (condición ácida) (columna: Phenomenex luna C18 150*40 mm*15 μm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 5 % a 35 % de B por 15 min), luego se purificó además mediante cromatografía preparativa de fase inversa (condición básica) (columna: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; gradiente: 0 % a 30 % de B por 10 min) para obtener 1-(5-(((1S,3S)-3-((5-ciclopropil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)ciclopentil)amino)pirazin-2-

il)piridin-2(1H)-ona (se procesaron tres tandas paralelas en microondas, total: 174 mg, 438 μ mol, 29,5 % de rendimiento, 98,9 % de pureza). LCMS: (ESI) m/z = 393,2 $[M+1]^+$.

^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,6, 6,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 2,1, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,31 (dt, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,26 (sxt, J = 6,5 Hz, 1H), 3,91 (sxt, J = 6,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,83 - 0,76 (m, 2H).

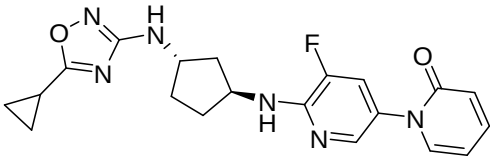
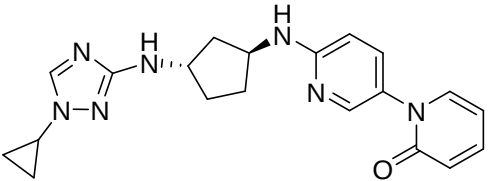
Ejemplo H4

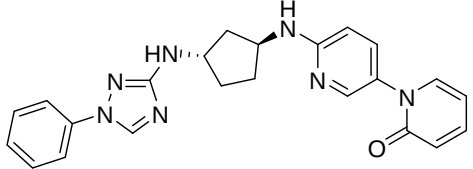
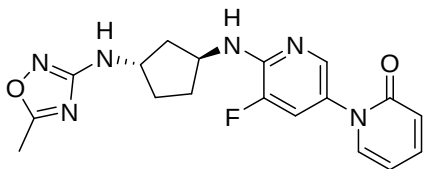
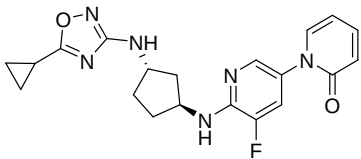
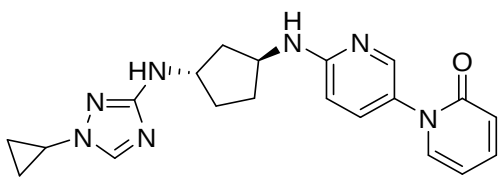
De acuerdo con los métodos de preparación de los Ejemplos mencionados anteriormente, se preparó el Compuesto H4:

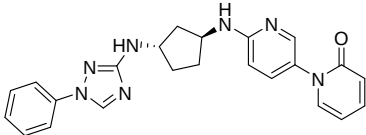
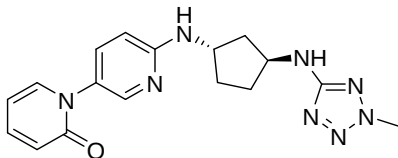
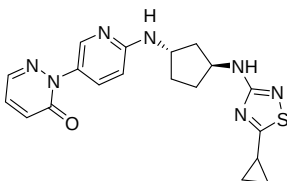
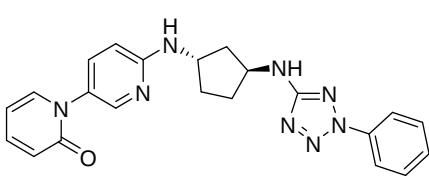
	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,33 (m, 2H), 6,85 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 27,4, 9,0 Hz, 2H), 6,27 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,27 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 3,93 (h, J = 6,7 Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,30 - 1,94 (m, 5H), 1,92 - 1,72 (m, 2H), 1,57 - 1,33 (m, 2H).
---	--

Ejemplos H5 a H14

De acuerdo con los métodos de preparación de los Ejemplos mencionados anteriormente, se prepararon los Compuestos H5 a H14:

No.	Estructura del Compuesto	No.	Estructura del Compuesto
H5	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,93 - 7,79 (m, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 6,98 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 1H), 6,54 - 6,40 (m, 1H), 6,36 - 6,21 (m, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 2H), 1,18	H6	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,7, 6,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 2,1, 6,7, 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,3, 6,7 Hz, 1H),

	- 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,93 (m, 2H).		5,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,28 (sxt, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,48 (tt, $J = 3,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 2H), 1,56 - 1,37 (m, 2H), 1,03 - 0,86 (m, 4H).
H7	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 1,9, 6,8$ Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,40 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,27 (dt, $J = 1,1, 6,7$ Hz, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,67 - 1,42 (m, 2H).	H8	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,46 (dt, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,28 (td, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1H), 4,49 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,90 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (tt, $J = 11,5, 5,9$ Hz, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,55 (tt, $J = 16,0, 7,0$ Hz, 2H).
H9	 RMN ^1H: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 7,79 (m, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 2H), 6,98 - 6,84 (m, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 1H), 6,54 - 6,40 (m, 1H), 6,36 - 6,21 (m, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 2,18 - 2,02 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,63 - 1,45 (m,	H10	 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,7, 6,8$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 2,1, 6,7, 9,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,27 (dt, $J = 1,3, 6,7$ Hz,

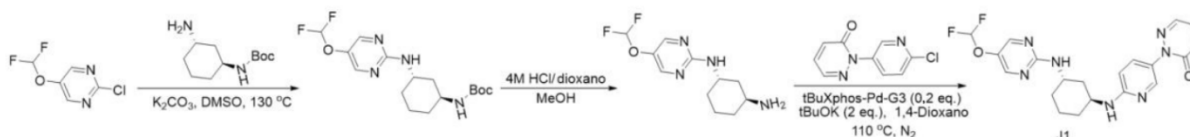
	2H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 1,03 - 0,93 (m, 2H).		1H), 5,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,28 (sxt, J = 6,6 Hz, 1H), 3,97 (sxt, J = 6,6 Hz, 1H), 3,48 (tt, J = 3,8, 7,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 1,94 - 1,73 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 2H), 1,04 - 0,84 (m, 4H)
H11	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,87 - 8,82 (m, 1H), 7,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 1,9, 6,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 6,91 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,27 (dt, J = 1,1, 6,7 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,66 - 1,41 (m, 2H)	H12	 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,27 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,01 (sxt, J = 6,6 Hz, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,88 (ddt, J = 6,7, 13,2, 19,4 Hz, 2H), 1,60 - 1,40 (m, 2H).
H13	 RMN ¹H (DMSO-<i>d</i>₆, 400 MHz) 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 3,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 3,8, 9,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,5, 9,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,14 (qd, J = 6,4, 13,1 Hz, 1H),	H14	 RMN ¹H, (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,01 - 7,88 (m, 3H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 2,6, 8,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 2H), 2,07 - 1,97

	2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 2H), 1,05 - 0,95 (m, 2H)		(m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,67 - 1,46 (m, 2H).
--	--	--	---

Ejemplo J1

Síntesis

de
2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)amino)piridin-3-il)piridazi
n-3(2H)-ona



Etapa

A:

Síntesis

de
((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo

A temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina (0,6 g, 3,33 mmol, 1,2 eq), ((1S,3S)-3-aminociclohexil)carbamato de terc-butilo (0,60 g, 2,78 mmol, 1,0 eq) y carbonato de potasio (1,53 g, 11,12 mmol, 4,0 eq) a sulfóxido de dimetilo (10 mL). Después de agitación igualmente, la mezcla se transfirió a un baño de aceite y se calentó a 130 °C. La reacción se agitó durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (35 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/n-hexano = 5/10) para obtener 0,96 g de ((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 96 %). LC-MS: $[M+H]^+ = 359$.

Etapa B: Síntesis de (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina

A temperatura ambiente, se disolvió ((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (0,358 g, 1,0 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 mL). Luego se agregó gota a gota una solución de HCl 4 M/1,4-dioxano (2,5 mL, 10 eq). La reacción se agitó vigorosamente durante 4 horas.

Después de la finalización de la reacción, el disolvente orgánico se evaporó bajo presión reducida para obtener (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina

como un polvo sólido espumoso marrón. Se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: $[M+H]^+ = 259$.

Etapa C: Síntesis de 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

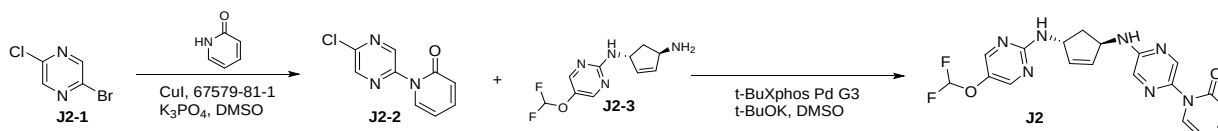
A temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron (1S,3S)-N¹-(5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)ciclohexano-1,3-diamina (0,258 g, 1 mmol, 1,0 eq), 2-(6-cloropiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona (0,25 g, 1,2 mmol, 1,0 eq), metanosulfonato(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,16 g, 0,2 mmol, 0,2 eq) y terc-butóxido de potasio (0,224 g, 2,0 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante la noche.

Después de la finalización de la reacción, se agregó agua fría (25 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para obtener 0,09 g de 2-(6-(((1S,3S)-3-((5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)amino)piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona como un sólido amarillo (rendimiento: 21 %).

LC-MS: $[M+H]^+ = 430$.

Datos de RMN: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (s, 2H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 3,9, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 13,3, 9,2, 3,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 – 6,83 (m, 3H), 6,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,09 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 20,9 Hz, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,52 (s, 1H), 1,37 (s, 1H).

Ejemplo J2



Etapa A: Síntesis del Compuesto J2-2

Se disolvieron el Compuesto J2-1 (1,92 g, 10 mmol) y piridin-2(1H)-ona (1,14 g, 12 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 mL). Se agregaron fosfato de potasio (4,2 g, 20 mmol), yoduro de cobre(I) (0,19 g, 1 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,28 g, 2 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar

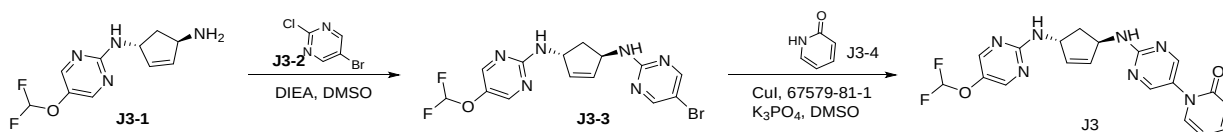
durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 500 mg del Compuesto J2-2 como un sólido blanco (rendimiento: 24 %). LCMS: $[M+H]^+ = 208$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto J2-2 (100 mg, 0,48 mmol) y el Compuesto J2-3 (130 mg, 0,48 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL). Se agregaron terc-butóxido de potasio (108 mg, 0,96 mmol) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (76 mg, 0,1 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 10 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo pálido (rendimiento: 5 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 414$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 7,92 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 6,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,57 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,39 (td, $J = 6,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,17 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,27 – 2,14 (m, 2H).

Ejemplo J3



Etapa A: Síntesis del Compuesto J3-3

Se disolvió el Compuesto J3-1 (200 mg, 0,83 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL). Se agregaron el Compuesto J3-2 (190 mg, 0,99 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (214 mg, 1,66 mmol). La mezcla se hizo reaccionar a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 5 % de metanol/diclorometano) para obtener 130 mg del Compuesto J3-3 como un aceite amarillo

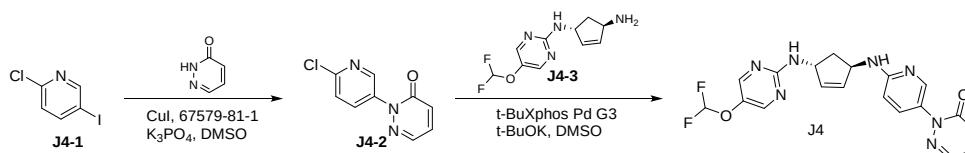
(rendimiento: 39,4 %). LCMS: $[M+H]^+ = 399/401$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

Se disolvieron el Compuesto J3-3 (130 mg, 0,33 mmol) y el Compuesto J3-4 (37 mg, 0,39 mmol) en sulfóxido de dimetilo (1 mL). Se agregaron fosfato de potasio (140 mg, 0,66 mmol), yoduro de cobre(I) (6 mg, 0,03 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (9 mg, 0,06 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 5 mg del compuesto objetivo como un sólido blanco (rendimiento: 3,7 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 414$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,8, 6,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,51 – 6,44 (m, 1H), 6,32 (td, $J = 6,6, 1,2$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,14 (q, $J = 6,4, 5,8$ Hz, 1H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 2,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Ejemplo J4



Etapa A: Síntesis del Compuesto J4-2

Se disolvieron el Compuesto J4-1 (3,6 g, 15 mmol) y piridazin-3(2H)-ona (1,7 g, 18 mmol) en sulfóxido de dimetilo (40 mL). Se agregaron fosfato de potasio (6,4 g, 30 mmol), yoduro de cobre(I) (0,3 g, 1,5 mmol) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,43 g, 3 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 500 mg del Compuesto J4-2 como un sólido blanco (rendimiento: 16 %). LCMS: $[M+H]^+ = 208$.

Etapa B: Síntesis del Compuesto Objetivo

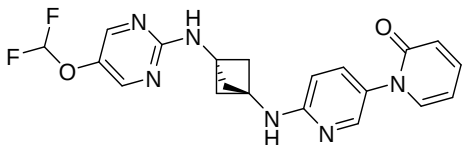
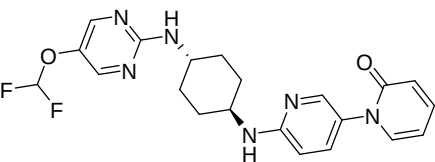
Se disolvieron el Compuesto J4-2 (100 mg, 0,48 mmol) y el Compuesto J4-3 (130 mg,

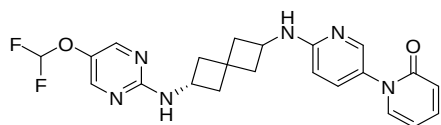
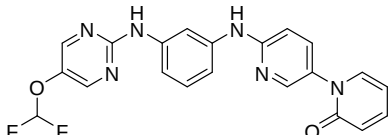
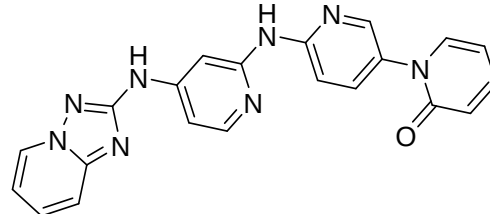
0,48 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL). Se agregaron terc-butóxido de potasio (108 mg, 0,96 mmol) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) (76 mg, 0,1 mmol). Bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 110 °C y se hizo reaccionar durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (10 mL × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice Flash (0 a 10 % de metanol/diclorometano) para obtener 9,5 mg del compuesto objetivo como un sólido amarillo (rendimiento: 5 %).

LCMS: $[M+H]^+ = 414$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (s, 2H), 8,18 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 3,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 9,5, 3,8$ Hz, 1H), 7,18 – 7,01 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,10 – 5,99 (m, 2H), 5,26 – 5,07 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H).

Ejemplos J5 a J9

De acuerdo con los métodos de preparación del Compuesto mencionado anteriormente, se prepararon los Compuestos J5 a J9:

J5	 RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,30 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 73,9$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,28 (dt, $J = 1,3, 6,7$ Hz, 1H), 2,36 (s, 6H).	J6	 RMN: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 9,0, 6,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 74,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,34 – 6,17 (m, 1H), 3,68 (tt, $J = 7,1, 3,4$ Hz, 2H), 2,12 – 1,89 (m, 4H), 1,48 – 1,21 (m, 4H).
----	---	----	---

J7	 RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24 (s, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,26 – 6,81 (m, 2H), 6,57 – 6,37 (m, 2H), 6,29 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 2H), 2,51 – 2,41 (m, 2H), 2,31 (dddd, <i>J</i> = 22,7, 12,0, 7,3, 5,0 Hz, 2H), 1,98 (dddd, <i>J</i> = 32,9, 19,7, 11,0, 8,5 Hz, 4H).	J8	 RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,81 – 9,76 (s, 1H), 9,30 – 9,25 (s, 1H), 8,50 – 8,45 (s, 2H), 8,18 – 8,12 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,07 – 8,02 (t, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,57 – 7,49 (ddd, <i>J</i> = 9,0, 6,6, 2,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,14 (m, 3H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,53 – 6,48 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,30 (td, <i>J</i> = 6,7, 1,4 Hz, 1H).
J9			RMN: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,82 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 7,54 (ddd, <i>J</i> = 8,9, 6,6, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (td, <i>J</i> = 6,5, 2,0 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H).

Ejemplo A74: Ensayo de Actividad Relacionada

Método de Ensayo:

Los datos de resonancia de plasmones superficiales se recolectaron en sistema Biacore™ 8K (GE Healthcare) a 25 °C. A 25 °C, se utilizó HBS-EP (HEPES 10 mM, NaCl 0,15 M, 0,05 % de Tween-20, pH 7,4) como un tampón de corrida. La estreptavidina se inmovilizó en un chip sensor SA (Cytiva) utilizando química estándar de acoplamiento por aminas. En resumen, la superficie de dextrano carboximetilado se activó mediante al inyectar una relación 1:1 de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) 0,4 M/N-hidroxisuccinimida (NHS) 0,1 M durante 12 min a un caudal de 10 µL/min. Para la captura de estreptavidina, la proteína se diluyó hasta 0,5 mg/mL en acetato de sodio 10 mM (pH 4,5) y se inyectaron 100 µL

de la proteína diluida sobre la superficie activada del chip para la captura. Los grupos activos remanentes en exceso se bloquearon al inyectar etanolamina 1 M (pH 8,5) durante 7 min. Se diluyeron 5 µL de proteína hasta 10 µg/mL en NBS-N, 0,05 % Tween y CaCl₂ 0,1 mM, a un caudal de 5 µL/min durante 60 s. La proteína PCSK9 marcada con Aci se capturó sobre la superficie de estreptavidina. Las densidades superficiales típicas obtenidas fueron 2900-3200 RU. Los datos de unión por SPR se obtuvieron utilizando una serie de diluciones apropiadas de cada compuesto, a un caudal de 30 µL/min, con un tiempo de asociación de 60 s por punto de concentración y un tiempo de disociación de 3600 s. El tampón de corrida utilizado para los estudios de unión de compuestos fue HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, 0,05 % de Tween-20 y 2 % de DMSO. Los datos se corrigieron para DMSO con exclusión de efectos de volumen. Todos los datos se referenciaron doblemente frente a inyecciones en blanco y la superficie de referencia utilizando procedimientos estándar. El procesamiento de datos y el ajuste cinético se realizaron con el software Scrubber versión 2.0c (BioLogic Software). Los datos se ajustaron a un modelo de unión simple 1:1 para determinar los valores de K_D.

Resultados del ensayo:

Los valores de K_D aparecen en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Datos cinéticos de PCSK9

Ejemplos	K _D Cinético (M)	Ejemplos	K _D Cinético (M)	Ejemplos	K _D Cinético (M)	Ejemplos	K _D Cinético (M)
A1	8,78E-14	A25	9,77E-10	D8	A	G1	A
A2	1,13E-09	A28	2,11E-10	D9	A	G2	A
A3	1,96E-09	A29	4,98E-10	D10	A	G4	A
A4	6,85E-09	A31	1,48E-13	D11	A	G12	A
A5	4,22E-11	A34	1,02E-10	D12	A	G19	A
A6A	3,19E-12	A39	7,07E-10	E2	A	J4	A
A8	6,18E-11	A42	1,82E-10	E3	A		
A9	3,78E-11	B1	A	F1	A		
A10	3,62E-12	B2	A	F2	A		
A11A	8,73E-11	B3	A	F3	A		
A12	1,26E-10	B12	A	F4	A		

A13	5,10E-13	B13	A	F5	A		
A14	9,01E-10	C2	A	F6	A		
A15	3,44E-10	C3	A	F7	A		
A17	3,34E-10	D1	A	F8/8A/8B	A		
A18	4,14E-10	D2	A	F9	A		
A24	2,55E-10	D7	A	F19	A		

(A = $<1 \times 10^{-8}$)

Ejemplo A75: Experimento Farmacocinético

1. Reactivos e Instrumentos

Polietilenglicol 400 (número de lote R22040588, Shanghai Shaoyuan Reagent Co., Ltd.),
5 DMSO (número de lote 20200319, Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd.), Solución Fisiológica de Cloruro de Sodio (número de lote 2011110727, Chenxin Pharmaceutical Co., Ltd.). Instrumento LC-MS (Thermo Fisher Ultimate 3000 UPLC, espectrómetro de masas de triple cuadrupolo TSQ QUANTUM ULTRA, AB SCIEX 5500+ QTRAP.

2. Animales Experimentales

10 Ratas SD macho, 180-250 g, procedentes de Guangdong Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

3. Preparación de Formulación

El polvo del compuesto en ensayo se pesó con precisión y se disolvió completamente en DMSO. Se agregó PEG-400, se agitó en vórtex y se sometió a sonicación para mezcla. Se agregó
15 solución fisiológica de cloruro de sodio, se agitó en vórtex y se sometió a sonicación para mezcla hasta formar una solución de 0,5 mg/mL (DMSO:PEG-400:NS = 5:60:35, V/V/V). Para administración oral mediante sonda, la dosis fue de 10 mL/kg. Para administración intravenosa, la dosis fue de 2 mL/kg.

4. Recolección de Muestras de Sangre

20 Después de la administración intravenosa o por sonda oral en ratas, se recolectó sangre venosa (200 μ L) a los 5 min (no se recolectó en administración por sonda oral), 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 5 h, 7 h y 24 h en tubos EP anticoagulados con EDTA-K2. Las muestras se centrifugaron a 10000 rpm durante 2 min y el plasma se recolectó y se almacenó a -80 °C hasta el análisis.

25 5. Bioanálisis

Una cantidad determinada del compuesto en ensayo se pesó con precisión y se disolvió en DMSO hasta 2 mg/mL como solución madre. Un volumen apropiado de la solución madre del compuesto se transfirió con precisión y se diluyó con acetonitrilo para preparar soluciones estándar en serie. Se transfirieron con exactitud 4 µL de cada solución estándar y se agregaron 36 µL de plasma en blanco, se agitó en vórtex para mezcla, para preparar muestras de plasma equivalentes a concentraciones de 1, 3, 5, 10, 30, 100, 300, 1000 y 3000 ng/mL. Cada concentración se analizó por duplicado para construir la curva estándar. Se tomaron 30 µL de plasma y se agregaron 200 µL de solución de acetonitrilo con propranolol como estándar interno (5 ng/mL). Después de agitar en vórtex para mezcla, las muestras se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 min, y el sobrenadante se tomó para análisis por LC-MS.

Columna: YMC-Triart C18, 50×2,1 mm, S-3 µm, 12 nm.

Fase móvil A: agua (0,1 % de ácido fórmico), fase móvil B: acetonitrilo, caudal: 0,5 mL/min, elución en gradiente como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (min)	A(%)	B(%)
0	80 %	20 %
1,2	20 %	80 %
2,6	20 %	80 %
2,61	80 %	20 %
3,0	80 %	20 %

6. Procesamiento de datos

Después de determinar las concentraciones plasmáticas mediante LC-MS, los parámetros farmacocinéticos en ratas se calcularon utilizando un modelo no compartimental con el software WinNonlin 6.1. Los resultados aparecen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos del Compuesto de la Presente Divulgación en Ratas (Administración iv y PO)

Compuesto No.	Ruta de Administración y Dosis (mg/kg)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (h*ng/mL)
A9	PO, 5	/	29400

A13	PO, 5	6,02	42500
A14	PO, 5	4,42	31400
A17	PO, 5	2,97	43800
A27	PO, 5	3,89	32000
A28	PO, 5	/	70100
A35	PO, 5	14,9	60100
C9	5, PO	/	40300
C17	5, PO	/	39800
C22	5, PO	/	37700
C34	5, PO	/	41400
C35	5, PO	/	39700
C47	5, PO	/	53000

La vida media y la exposición in vivo del compuesto de la presente divulgación mostraron mejora frente al compuesto control y superaron a los compuestos 458B y 464 de CN113574055A, así como al compuesto C14.

Ejemplo A76: Efecto sobre la Corriente hERG en Células hERG-HEK293

5 Método de ensayo: se utilizaron células de riñón embrionario humano que expresan de forma estable el canal hERG (células hERG-HEK293). Un sistema automatizado de patch-clamp se utilizó para sujetar las células hERG-HEK293 para establecer el modo de pinzamiento de voltaje de célula completa y aplicaron voltajes correspondientes para provocar corrientes hERG. Las células se perfundieron con solución extracelular que contenía 0,3 % de DMSO (control

10 negativo), compuesto 30 μ M o Cisaprida 1, 10, 100 y 1000 nM (control positivo). Se registraron las corrientes de cola del canal hERG y se obtuvo la corriente de cola de pico en cada concentración. Utilizando la corriente de cola de pico bajo control negativo (0,3 %) de DMSO) como el 100 %, se calcularon las tasas de inhibición de la corriente hERG por el compuesto 30 μ M y diferentes concentraciones de Cisaprida. El ajuste de la curva concentración-respuesta y

15 el cálculo de IC₅₀ para la Cisaprida se realizaron utilizando GraphPad Prism. Los resultados se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Efecto sobre la corriente hERG en células hERG-HEK293

	Inhibición de 30
Compuesto No.	μ M-hERG

A22	19,56
A27	40,72
A30	33,75
A35	33,81

Compuesto No.	Inhibición de hERG (%)	Compuesto No.	Inhibición de hERG (%)	Compuesto No.	Inhibición de hERG (%)
C7	<50 %	C30	<50 %	C58	<50 %
C8	<50 %	C32	<50 %	C61	<50 %
C12	<50 %	C34	<50 %	C64	<50 %
C13	<50 %	C35	<50 %	C65	<50 %
C15	<50 %	C36	<50 %	C66	<50 %
C17	<50 %	C43	<50 %	C67	<50 %
C19	<50 %	C47	<50 %	C69	<50 %
C21	<50 %	C48	<50 %	C71	<50 %
C22	<50 %	C53	<50 %	C84	<50 %
C26	<50 %	C56	<50 %		

La evaluación del riesgo hERG del compuesto de la presente divulgación se mejoró en comparación con el compuesto control y superó al compuesto 458B de CN113574055A.

5 Ejemplo A77: Ensayo de Afinidad de Unión del Compuesto con la Proteína PCSK9

La afinidad de unión de los compuestos de la presente divulgación con la proteína PCSK9 se determinó utilizando un ensayo de polarización de fluorescencia.

Todos los compuestos se disolvieron en DMSO para preparar soluciones madre 10 mM. Los compuestos de control positivo y los compuestos en prueba se diluyeron en serie de 10 mM con DMSO utilizando diluciones en serie de 5 veces, lo que resulta en 8 gradientes de concentración. Primero, se preparó un determinado volumen de solución de sonda fluorescente (HEPES 20 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 1 mM, 0,01 % de Tween-20) para lograr una concentración de 5 nM. Luego, las series de soluciones de DMSO de los compuestos de prueba se diluyeron 50 veces con la solución de sonda fluorescente. Finalmente, se preparó una solución de proteína PCSK9 recombinante humana (ACRO, Cat# PC9-H5223) a una concentración de

4,5 µg/mL utilizando tampón de ensayo. Después de la preparación de las soluciones de prueba, se agregaron 5 µL de proteína PCSK9 a una placa negra de 384 pocillos (PerkinElmer, Cat# 6008260), seguida por la adición de 5 µL de compuesto a diferentes concentraciones (concentración de DMSO final 1 %). Se establecieron simultáneamente los grupos de control positivo (tampón de ensayo + volumen igual de proteína objetivo + molécula de sonda fluorescente proporcional) y grupos de control negativo (tampón de ensayo + molécula de sonda fluorescente proporcional). La concentración final de la molécula de sonda en el sistema fue 2,5 nM y la concentración final de PCSK9 fue 2,25 µg/mL. Después de agitación e incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos, se leyeron los valores de polarización de fluorescencia (mP) utilizando un lector de microplacas con una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La tasa de inhibición del fármaco = $[1 - (mP_{(\text{grupo de cribado con fármaco})} - mP_{(\text{grupo de control negativo})})] \div [mP_{(\text{grupo de control positivo})} - mP_{(\text{grupo de control negativo})}] \times 100$. Utilizando el logaritmo de la concentración del compuesto como el eje x y la tasa de inhibición como el eje y, se ajustó una curva de regresión no lineal de 4 parámetros para calcular el valor de IC₅₀ ($Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Pendiente de Hill}))}$), donde: la Pendiente de Hill representa la pendiente de la curva e IC₅₀ representa la concentración inhibidora media máxima.

Tabla 5. Datos FP-IC₅₀

Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)	Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)	Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)
A17-D	B	B4	B	B26*	B
A43	B	B6	B	B27	B
A43A	B	B7	B	B28	B
A43B	B	B8	B	B29	B
A43A-D	B	B9*	B	B30	B
A43B-D	B	B10	B	B31*	B
A51	B	B11	B	B32*	B
A52	B	B24	B	B33*	B

Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)	Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)	Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)
C3	B	C49	B	C80	B
C7	B	C50	B	C81	B

C8	B	C51	B	C82	B
C12A	B	C52	B	C83	B
C12B	B	C53	B	C84	B
C13A	B	C55	B	C85	B
C13B	B	C57	B	C86	B
C15	B	C58	B	C87	B
C17	B	C59	B	C88	B
C17A	B	C60	B	C89	B
C19	B	C61	B	C90	B
C20	B	C62	B	C91*	B
C21	B	C63	B	C92*	B
C22	B	C64	B	C93*	B
C24	B	C65	B	C94*	B
C25	B	C66	B	C95*	B
C26	B	C67	B	D5	B
C31	B	C68	B	D6	B
C32	B	C69	B	D7	B
C33	B	C70	B	D15	B
C34	B	C71	B	D20	B
C35	B	C72	B	D22	B
C44	B	C77	B	E16	B
C47	B	C78	B	E18*	B
C48	B	C79	B		

Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)	Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)	Ejemplo	FP-IC ₅₀ (nm)
F10	B	F24	B	F35	B*
F11	B	F25	B	F36	B*
F12	B	F26	B	F37	B*
F13	B	F27	B	H2	B
F14	B	F28	B	H5	B
F15	B	F29	B	H8	B

F16	B	F30	B*	H9	B
F17	B	F31	B*	H12	B
F18	B	F32	B*	H14	B
F22	B	F33	B*		
F23	B	F34	B*		

B < 300 nM; * incubación durante 18 h.

Los ejemplos anteriores son realizaciones preferidas de la presente divulgación, pero las realizaciones de la presente divulgación no se limitan por los ejemplos anteriores. Cualesquier otros cambios, modificaciones, sustituciones, combinaciones y simplificaciones realizadas sin apartarse del espíritu y los principios de la presente divulgación se considerarán como métodos de sustitución equivalentes y están incluidos dentro del alcance de protección de la presente divulgación.